

UNIVERSIDADE FEDERAL DE JUIZ DE FORA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM SAÚDE

IGOR ROSA MEURER

**PESQUISA DE *Coxiella burnetii*, AGENTE ETIOLÓGICO DA FEBRE Q, EM
AMOSTRAS DE SORO DE PACIENTES COM SUSPEITA DE DENGUE NO
ESTADO DE MINAS GERAIS, BRASIL: UMA DOENÇA NEGLIGENCIADA**

Juiz de Fora
2020

IGOR ROSA MEURER

PESQUISA DE *Coxiella burnetii*, AGENTE ETIOLÓGICO DA FEBRE Q, EM AMOSTRAS DE SORO DE PACIENTES COM SUSPEITA DE DENGUE NO ESTADO DE MINAS GERAIS, BRASIL: UMA DOENÇA NEGLIGENCIADA

Tese apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Saúde da Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Juiz de Fora, como requisito parcial à obtenção do título de Doutor em Saúde. Área de Concentração: Saúde Brasileira.

Orientador: Professor Dr. José Otávio do Amaral Corrêa

Coorientador: Pesquisador Dr. Marcio Roberto Silva

Juiz de Fora

2020

Ficha catalográfica elaborada através do programa de geração automática da Biblioteca Universitária da UFJF, com os dados fornecidos pelo(a) autor(a)

Meurer, Igor Rosa.

Pesquisa de *Coxiella burnetii*, agente etiológico da febre Q, em amostras de soro de pacientes com suspeita de dengue no estado de Minas Gerais, Brasil: uma doença negligenciada / Igor Rosa Meurer. -- 2020.

140 p. : il.

Orientador: José Otávio do Amaral Corrêa

Coorientador: Marcio Roberto Silva

Tese (doutorado) - Universidade Federal de Juiz de Fora, Faculdade de Medicina. Programa de Pós-Graduação em Saúde Brasileira, 2020.

1. Febre Q. 2. *Coxiella burnetii*. 3. Diagnóstico. 4. Soroprevalência. 5. Saúde Pública. I. Corrêa, José Otávio do Amaral, orient. II. Silva, Marcio Roberto, coorient. III. Título.

IGOR ROSA MEURER

PESQUISA DE *Coxiella burnetii*, AGENTE ETIOLÓGICO DA FEBRE Q, EM AMOSTRAS DE SORO DE PACIENTES COM SUSPEITA DE DENGUE NO ESTADO DE MINAS GERAIS, BRASIL: UMA DOENÇA NEGLIGENCIADA

Tese apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Saúde da Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Juiz de Fora, como requisito parcial à obtenção do título de Doutor em Saúde. Área de Concentração: Saúde Brasileira.

Aprovada em: 09/10/2020

BANCA EXAMINADORA:



Professora Dra. Chislene Pereira Vanelli
Faculdade de Ciências Médicas e da Saúde de Juiz de Fora



Pesquisador Dr. João Batista Ribeiro
Embrapa Gado de Leite



Professora Dra. Ana Cláudia Chagas de Paula Ladvoat
Universidade Federal de Juiz de Fora



Professor Dr. Fabiano Freire Costa
Universidade Federal de Juiz de Fora



Professor Dr. José Otávio do Amaral Corrêa - Orientador
Universidade Federal de Juiz de Fora

Dedico este trabalho ao Professor Dr. José Otávio do Amaral Corrêa e ao
Pesquisador Dr. Marcio Roberto Silva pela orientação, pelos
ensinamentos, pelo profissionalismo e pela amizade
durante o desenvolvimento
desta tese.

AGRADECIMENTOS

A Deus por estar presente em minha vida; sua presença me fortalece e me traz sabedoria para alcançar meus objetivos;

A Santo Antônio de Pádua, meu Santo de devoção, por sempre me ouvir, orientar e conduzir de forma especial em todos os momentos da minha vida;

À minha mãe, Wania Rosalia Rosa Meurer, e ao meu pai, Anderson Luiz Meurer, por juntos serem minha inspiração de vida e por sempre me proporcionarem condições para superar os desafios que me proponho a enfrentar. Serei eternamente grato; esta conquista também é de vocês;

À Universidade Federal de Juiz de Fora (UFJF) e ao Programa de Pós-Graduação em Saúde pela oportunidade de qualificação profissional;

À Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de Minas Gerais (Fapemig) pelo financiamento deste projeto de pesquisa;

À Fundação Ezequiel Dias (Funed), à Embrapa Gado de Leite e à Fundação Oswaldo Cruz (Fiocruz) pela parceria e serviços prestados durante o desenvolvimento deste projeto;

À Empresa Brasileira de Serviços Hospitalares (Ebserh) por permitir a readequação do meu horário de trabalho, quando necessário, para a realização deste projeto e das disciplinas, apoiando-me, assim, na minha qualificação profissional;

Aos meus orientadores, Professor Dr. José Otávio do Amaral Corrêa e Pesquisador Dr. Marcio Roberto Silva, pela confiança e pelos ensinamentos constantes; vocês contribuíram muito para o meu crescimento profissional, intelectual e pessoal;

Aos pesquisadores da Funed, Dr. Marcos Vinícius Ferreira Silva, MSc. Ana Íris de Lima Duré, MSc. Talita Émile Ribeiro Adelino e Alana Vitor Barbosa da Costa, pela importante participação na realização deste projeto, a dedicação e o empenho de vocês foram fundamentais;

Às pesquisadoras da Fiocruz, Dra. Elba Regina Sampaio de Lemos e Dra. Tatiana Rozental, pela contribuição intelectual na realização deste projeto;

Aos membros da Banca Examinadora de Qualificação, Professora Dra. Chislene Pereira Vanelli, Professora Dra. Ana Cláudia Chagas de Paula Ladvocat, Pesquisador Dr. João Batista Ribeiro e Professor Dr. Olavo dos Santos Pereira Júnior, pelos direcionamentos e contribuições ao projeto;

Aos professores do Programa de Pós-Graduação em Saúde, por compartilharem seus conhecimentos, contribuindo para o meu crescimento;

Às secretárias do Programa de Pós-Graduação em Saúde pela dedicação e competência com que fazem seu trabalho;

À chefe do Setor de Farmácia do Hospital Universitário da UFJF/Ebserh, Rosângela Barra Rocha Lamarca, por me apoiar durante a realização deste doutorado;

À minha namorada, Aline Oliveira Diniz, pelo companheirismo, incentivo e apoio em todos os momentos, estando sempre ao meu lado;

Aos meus familiares, que, mesmo de longe, sempre me apoiaram;

A todos aqueles que contribuíram, direta ou indiretamente, para a realização deste projeto, meus sinceros agradecimentos.

“Ter desafios é o que faz a vida interessante e superá-los
é o que faz a vida ter sentido”

Joshua J. Marine

RESUMO

Introdução: A febre Q é uma zoonose de distribuição mundial causada pelo patógeno *Coxiella burnetii*, uma bactéria que, além de apresentar resistência e estabilidade ambiental, é um dos agentes mais infecciosos ao ser humano. Sua principal forma de transmissão à população humana ocorre através da inalação de aerossóis contaminados com produtos de animais infectados, principalmente bovinos, caprinos e ovinos. A infecção em humanos apresenta um amplo espectro de manifestações, desde casos assintomáticos até complicações graves e fatais. Por apresentarem um quadro clínico semelhante ao da dengue na fase aguda, associado ao seu desconhecimento por parte dos profissionais de saúde, casos de febre Q podem estar sendo equivocadamente diagnosticados e tratados como dengue. Fato este que aumenta os custos do sistema público de saúde, assim como o risco da ocorrência da febre Q crônica, especialmente em pacientes com lesão de válvula cardíaca e imunocomprometidos. **Objetivo:** Investigar a prevalência de febre Q em casos suspeitos de dengue em Minas Gerais, investigar sua soroprevalência, avaliar os fatores associados a essa zoonose, descrever o perfil epidemiológico dos pacientes e comparar o método de ELISA frente ao método padrão ouro de diagnóstico da febre Q, a Imunofluorescência Indireta (IFI). **Metodologia:** Foram selecionadas 437 amostras, únicas, de soro de pacientes com suspeita de dengue, coletadas entre um e dez dias de sintomas, de diferentes municípios de Minas Gerais, enviadas à Fundação Ezequiel Dias no período entre janeiro de 2017 e agosto de 2018 para o diagnóstico da dengue e que apresentaram resultado negativo. Os testes realizados para investigação de *C. burnetii* (febre Q) foram: Reação em Cadeia da Polimerase em Tempo Real (qPCR), Imunofluorescência Indireta e ELISA. Trata-se de um estudo transversal de prevalência. Os resultados encontrados foram analisados por meio de estatística descritiva. **Resultados:** Não foi detectado o DNA de *C. burnetii* em nenhuma das 437 amostras de soro analisadas pelo método de qPCR. Pelo método de IFI, 25 amostras (5,72%) foram reativas para pelo menos uma classe de anticorpos anti-*C. burnetii* e apresentaram títulos de anticorpos abaixo do ponto de corte para considerar a febre Q ativa. A mesorregião Metropolitana de Belo Horizonte concentra a maior parte desses pacientes reativos. Ao investigar os fatores associados, os bovinos representaram mais de 80% em relação à soma dos efetivos de cabeças de bovino, caprino e ovino

dos municípios que apresentaram pacientes reativos. A análise do parâmetro “zona (área) de moradia” do perfil epidemiológico dos pacientes reativos demonstrou que 12,50% e 5,19% dos pacientes que residem na zona rural e urbana, respectivamente, foram reativos. A sensibilidade, em uma análise geral, do método de ELISA foi de 13,04%, enquanto que a especificidade foi de 98,55%. **Conclusão:** Esses resultados indicam que 5,72% dos pacientes tiveram uma exposição prévia ao agente causador da febre Q e que residir na zona rural aumenta as chances a essa exposição. Além disso, demonstram que esse patógeno apresenta circulação em humanos no estado de Minas Gerais. Entre os principais animais relacionados à transmissão de *C. burnetii* aos seres humanos, os bovinos foram o principal fator associado. O método de ELISA empregado não é indicado como método de triagem para o diagnóstico sorológico da febre Q, podendo ser utilizado como método confirmatório caso algum resultado negativo obtido por outro método seja duvidoso. Por fim, a inclusão da febre Q como uma doença de notificação compulsória em humanos e a atuação conjunta dos setores de saúde humana e de saúde animal no enfrentamento a essa zoonose, numa perspectiva de saúde única (One Health), contribuirão para que a febre Q deixe de ser negligenciada e seja mais bem investigada no Brasil, reduzindo, assim, os prejuízos causados por ela.

Palavras-chave: Febre Q. *Coxiella burnetii*. Zoonose. Diagnóstico. Soroprevalência. Saúde Pública.

ABSTRACT

Introduction: Q fever is a zoonosis of worldwide distribution caused by the pathogen *Coxiella burnetii*, a bacterium that, besides presenting resistance and environmental stability, is one of the most infectious agents to human beings. Its main form of transmission to human population occurs through the inhalation of aerosols contaminated with products from infected animals, mainly cattle, goats and sheep. Human infection has a wide spectrum of manifestations, from asymptomatic cases to serious and fatal complications. As it presents a clinical picture similar to dengue in the acute phase, associated with its lack of knowledge on the part of health professionals, cases of Q fever may be mistakenly diagnosed and treated as dengue. This fact which increases the costs of the public health system, as well as the risk of the occurrence chronic Q fever, especially in patients with heart valve injury and immunocompromised. **Objective:** Investigate the prevalence of Q fever in suspected cases of dengue in Minas Gerais, investigate its seroprevalence, evaluate the factors associated with this zoonosis, describe the epidemiological profile of patients and compare the ELISA method against the gold standard method of Q fever diagnosis, Indirect Immunofluorescence (IFI). **Methodology:** 437 serum unique samples from patients with suspected dengue were selected, collected between one and ten days of symptoms, from different municipalities of Minas Gerais, sent to the Ezequiel Dias Foundation in the period between January 2017 and August 2018 for diagnosis dengue and that presented negative result. The tests performed to investigate *C. burnetii* (Q fever) were: Real-Time Polymerase Chain Reaction (qPCR), Indirect Immunofluorescence and ELISA. This is a cross-sectional study of prevalence. The results found were analyzed using descriptive statistics. **Results:** Was not detected the DNA from *C. burnetii* in any of the 437 serum samples analyzed by the qPCR method. By the IFI method, 25 samples (5.72%) were reactive for at least one class of antibodies anti-*C. burnetii* and showed antibody titers below the cutoff to consider Q fever active. The mesoregion Metropolitan of Belo Horizonte concentrates most of these reactive patients. To investigating the associated factors, the cattle represented more than 80% in relation to the sum of the head of cattle, goat and sheep of the municipalities that presented reactive patients. The analysis of the parameter “zone (area) of housing”, of the epidemiological profile of reactive patients, showed that 12.50% and 5.19% of patients residing in rural and urban areas, respectively, were

reactive. The sensitivity, in a general analysis, of the ELISA method was 13.04%, while the specificity was 98.55%. **Conclusion:** These results indicate that 5.72% of the patients had previous exposure to the causative agent of Q fever and that living in the countryside increases the chances of such exposure. In addition, they demonstrate that this pathogen has circulation in humans in the state of Minas Gerais. Among the main animals related to the transmission of *C. burnetii* to humans, cattle were the main associated factor. The ELISA method employed is not indicated as a screening method for the serological diagnosis of Q fever, and can be used as a confirmatory method if any negative result obtained by another method is doubtful. Finally, the inclusion of Q fever as a compulsory notification disease in humans and the joint action of the human health and animal health sectors in the coping against this zoonosis, in a "One Health" perspective, will contribute to the Q fever to stop neglected and be better investigated in Brazil, thus reducing the damage caused by it.

Keywords: Q fever. *Coxiella burnetii*. Zoonosis. Diagnosis. Seroprevalence. Public Health.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

- Figura 1** Distribuição, no mapa de Minas Gerais, das quantidades de amostras por Regionais de Saúde a que os municípios de residência dos pacientes são vinculados.....62
- Figura 2** Figura esquemática da lâmina utilizada para a realização do teste de imunofluorescência indireta. Em cada orifício da lâmina, existem dois microcírculos. O microcírculo do lado esquerdo contém antígenos de fase II e o microcírculo do lado direito contém antígenos de fase I. Teste comercial: SCIMEDX Corporation.....65
- Figura 3** Divisão do estado de Minas Gerais em 12 mesorregiões estabelecidas pelo IBGE.....70
- Figura 4** Plots de amplificação obtidos no diagnóstico molecular de *C. burnetii* por qPCR. A) Controle negativo; B) Controle positivo.....75
- Figura 5** Plots de amplificação obtidos no diagnóstico molecular de *C. burnetii* por qPCR. A) Amostra com resultado “não detectável”; B) Amostra imprópria para diagnóstico molecular.....76
- Figura 6** Distribuição geográfica dos pacientes que apresentaram amostras não reativas e amostras reativas para pelo menos uma classe de anticorpos anti-*C. burnetii* pelo método de IFI.....89

LISTA DE QUADROS

Quadro 1	Critérios de diagnóstico para a febre Q.....	34
Quadro 2	Dados para o cálculo de sensibilidade, especificidade, VPP, VPN e acurácia geral do método de ELISA.....	92
Quadro 3	Dados para o cálculo de sensibilidade, especificidade, VPP, VPN e acurácia para detecção de IgM anti- <i>C. burnetii</i> de fase II do método de ELISA.....	93
Quadro 4	Dados para o cálculo de sensibilidade, especificidade, VPP, VPN e acurácia para detecção de IgG anti- <i>C. burnetii</i> de fase I do método de ELISA.....	94
Quadro 5	Dados para o cálculo de sensibilidade, especificidade, VPP, VPN e acurácia para detecção de IgG anti- <i>C. burnetii</i> de fase II do método de ELISA.....	95
Quadro 6	Sugestão de ficha de investigação para febre Q.....	96

LISTA DE TABELAS

Tabela 1	Distribuição das quantidades de amostras por município de residência dos pacientes.....	57
Tabela 2	Distribuição das quantidades de amostras por Regionais de Saúde a que os municípios de residência dos pacientes são vinculados.....	61
Tabela 3	Distribuição das quantidades de amostras em relação aos dias de sintomas dos pacientes até o dia da coleta do sangue.....	62
Tabela 4	Amostras reativas para <i>C. burnetii</i> pelo método de IFI.....	77
Tabela 5	Relação entre a quantidade de amostras analisadas e a quantidade de amostras reativas de cada município com pelo menos uma amostra reativa pelo método de IFI.....	79
Tabela 6	Relação entre a quantidade de amostras analisadas e a quantidade de amostras reativas das Regionais de Saúde responsáveis pelos municípios de residência dos pacientes com pelo menos uma amostra reativa pelo método de IFI.....	79
Tabela 7	Relação entre a quantidade de amostras analisadas e a quantidade de amostras reativas considerando os dias de sintomas dos pacientes até o dia da coleta do sangue com pelo menos uma amostra reativa pelo método de IFI.....	80
Tabela 8	Efetivo dos rebanhos (cabeças) de bovino, caprino e ovino nos municípios com pelo menos uma amostra reativa pelo método de IFI.....	81
Tabela 9	<i>Ranking</i> dos municípios com pelo menos uma amostra analisada em relação à soma do efetivo de cabeças dos rebanhos bovino, caprino e ovino de cada município por km ² da sua área territorial (Parâmetro 1) e por cada mil habitantes de sua população (Parâmetro 2)	82
Tabela 10	Posição no <i>Ranking</i> , referente aos Parâmetros 1 e 2, dos municípios com pelo menos uma amostra reativa pelo método de IFI	86
Tabela 11	Distribuição de todos os pacientes do estudo de acordo com a idade, o sexo, a raça/cor e a zona (área) de moradia, incluindo as proporções em relação à distribuição dos pacientes que tiveram amostras reativas pelo método de IFI para pelo menos uma classe de anticorpos anti- <i>C. burnetii</i>	87

Tabela 12	Mesorregiões das quais os municípios com pelo menos uma amostra reativa pelo método de IFI fazem parte.....	89
Tabela 13	Amostras reativas para <i>C. burnetii</i> pelo método de ELISA.....	91

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

AL	Lysis Buffer
ALT	Alanina Aminotransferase
AST	Aspartato Aminotransferase
AW1	Wash Buffer 1
AW2	Wash Buffer 2
<i>C. burnetii</i>	<i>Coxiella burnetii</i>
CEP	Código de Endereçamento Postal
CEP	Comitê de Ética em Pesquisa
CGLAB	Coordenação Geral de Laboratórios de Saúde Pública
CID	Classificação Internacional de Doenças
CIM	Concentração Inibitória Mínima
CXR	Carboxy-X-Rhodamine
DATASUS	Departamento de Informática do Sistema Único de Saúde
DNA	Deoxyribonucleic Acid
DO	Densidade Óptica
EBSERH	Empresa Brasileira de Serviços Hospitalares
ELIFA	Enzyme-Linked Immuno-Filtration Assay
ELISA	Enzyme-Linked Immunosorbent Assay
EMBRAPA	Empresa Brasileira de Pesquisa Agropecuária
Et al.	Et Alii, Et Aliae ou Et Alia
EUA	Estados Unidos da América
FAPEMIG	Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de Minas Gerais
FC	Fixação do Complemento
FIOCRUZ	Fundação Oswaldo Cruz
FITC	Isotiocianato de Fluoresceína
FNR	Falsa Não-Reativa
FR	Falsa Reativa
FUNED	Fundação Ezequiel Dias
GAL	Gerenciador de Ambiente Laboratorial
GRS	Gerência Regional de Saúde
HIV	Human Immunodeficiency Virus
IBGE	Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística

IFA	Indirect Immunofluorescence Assay
IFI	Imunofluorescência Indireta
IgG	Imunoglobulina G
IgM	Imunoglobulina M
LBA	Lavado Broncoalveolar
LCV	Large-Cell Variant
LPS	Lipopolissacarídeo
mAbs	Monoclonal Antibodies
MG	Minas Gerais
NB-3	Nível de Biossegurança 3
OMS	Organização Mundial da Saúde
PBS	Phosphate Buffered Saline
PCR	Polymerase Chain Reaction
PPM	Pesquisa da Pecuária Municipal
PPSUS	Programa Pesquisa para o Sistema Único de Saúde
qPCR	Real-Time Polymerase Chain Reaction
RNA	Ribonucleic Acid
RPM	Rotações por Minuto
RT-PCR	Reverse Transcription Polymerase Chain Reaction
SAMS	Sistema de Atenção Médica Supletiva
SCV	Small-Cell Variant
SINAN	Sistema de Informação de Agravos de Notificação
SRS	Superintendência Regional de Saúde
SUS	Sistema Único de Saúde
SVS	Secretaria de Vigilância em Saúde
T	Total
UF	Unidade da Federação
UFJF	Universidade Federal de Juiz de Fora
VA	Veterans Affairs
VNR	Verdadeira Não-Reativas
VPN	Valor Preditivo Negativo
VPP	Valor Preditivo Positivo
VR	Verdadeira Reativa

LISTA DE SÍMBOLOS

fg	Femtograma
hab/km²	Habitantes por Quilômetro Quadrado
km	Quilômetro
km²	Quilômetro Quadrado
mg	Miligrama
mL	Mililitro
ng	Nanograma
nm	Nanômetro
nM	Nanomolar
n°	Número
pH	Potencial Hidrogeniônico
R\$	Real Brasileiro
US\$	Dólar Americano
°C	Grau Celsius
µL	Microlitro
µm	Micrômetro
®	Registrado
™	Trade Mark
±	Mais ou Menos
>	Maior
≥	Maior ou Igual
<	Menor
≤	Menor ou Igual
%	Porcentagem

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO	21
2. REVISÃO DA LITERATURA	24
2.1 FEBRE Q.....	24
2.1.1 Agente Etiológico.....	26
2.1.2 Transmissão e Fatores de Risco	28
2.1.3 Diagnóstico	30
2.1.4 Tratamento e Prevenção	35
2.1.5 Febre Q no Mundo e no Brasil	38
2.2 DENGUE	46
2.2.1 Diagnóstico diferencial da dengue e sua relação com a febre Q	48
2.2.2 Custos da dengue no Brasil	49
2.3 SISTEMA ÚNICO DE SAÚDE (SUS).....	50
3. JUSTIFICATIVA.....	54
4. OBJETIVOS.....	55
4.1 OBJETIVO GERAL	55
4.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS	55
5. MATERIAL E MÉTODOS	56
5.1 AMOSTRAS	57
5.2 PCR EM TEMPO REAL	63
5.3 IMUNOFLUORESCÊNCIA INDIRETA	65
5.4 FATORES ASSOCIADOS À PRESENÇA DE ANTICORPOS ANTI- <i>Coxiella burnetii</i> NO SORO DOS PACIENTES ANALISADOS	67
5.5 PERFIL EPIDEMIOLÓGICO DOS PACIENTES	69
5.6 DISTRIBUIÇÃO GEOGRÁFICA DOS PACIENTES NO MAPA DO ESTADO DE MINAS GERAIS	69
5.7 ELISA	71
5.7.1 Sensibilidade, Especificidade, Valor Preditivo Positivo, Valor Preditivo Negativo e Acurácia	72
5.8 SUGESTÃO DE FICHA DE INVESTIGAÇÃO PARA FEBRE Q.....	74
6. RESULTADOS.....	75
6.1 PCR EM TEMPO REAL	75
6.2 IMUNOFLUORESCÊNCIA INDIRETA	77

6.3 FATORES ASSOCIADOS À PRESENÇA DE ANTICORPOS ANTI- <i>Coxiella burnetii</i> NO SORO DOS PACIENTES ANALISADOS	80
6.4 PERFIL EPIDEMIOLÓGICO DOS PACIENTES	86
6.5 DISTRIBUIÇÃO GEOGRÁFICA DOS PACIENTES NO MAPA DO ESTADO DE MINAS GERAIS	88
6.6 ELISA	90
6.6.1 Sensibilidade, Especificidade, Valor Preditivo Positivo, Valor Preditivo Negativo e Acurácia - Geral	91
6.6.2 Sensibilidade, Especificidade, Valor Preditivo Positivo, Valor Preditivo Negativo e Acurácia - IgM anti- <i>C. burnetii</i> de fase II	92
6.6.3 Sensibilidade, Especificidade, Valor Preditivo Positivo, Valor Preditivo Negativo e Acurácia - IgG anti- <i>C. burnetii</i> de fase I	94
6.6.4 Sensibilidade, Especificidade, Valor Preditivo Positivo, Valor Preditivo Negativo e Acurácia - IgG anti- <i>C. burnetii</i> de fase II	95
6.7 SUGESTÃO DE FICHA DE INVESTIGAÇÃO PARA FEBRE Q.....	96
7. DISCUSSÃO	100
7.1 CONSIDERAÇÕES FINAIS	113
8. CONCLUSÃO	114
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	116
ANEXOS	132
Anexo I – Aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa (CEP).....	132
Anexo II – Aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa após envio de uma emenda ao projeto.	135
Anexo III – Aprovação para financiamento do projeto via Fapemig (Chamada 07/2017 - Programa de Pesquisa para o SUS - PPSUS).....	139

1. INTRODUÇÃO

A febre Q é uma zoonose de distribuição mundial causada por *Coxiella burnetii*, cujo quadro clínico pode variar desde ausência de manifestação clínica até quadros graves e fatais. A doença pode ser classificada em aguda e crônica, apresenta um amplo, variável e inespecífico espectro clínico, no qual o paciente pode apresentar desde sintomas semelhantes a uma síndrome gripal até uma febre prolongada, pneumonia, hepatite, entre outros (SICILIANO et al., 2008).

Na ausência de tratamento específico com antibioticoterapia, a infecção especialmente em indivíduos com alterações cardíacas valvulares e imunodeprimidos, pode evoluir para o aparecimento de endocardites, osteomielites ou infecções vasculares. No Brasil, embora evidência sorológica de sua ocorrência exista desde 1953, somente a partir de 2008, casos de febre Q passaram a ser confirmados, de forma irrefutável, com base em análise molecular em pacientes no estado do Rio de Janeiro (BRANDÃO et al., 1953; LEMOS et al., 2011; ROZENTAL et al., 2012; LAMAS et al., 2013).

O gênero *Coxiella* engloba espécies de bactérias pequenas, Gram-negativas e intracelulares obrigatórias (ANGELAKIS, RAOULT, 2010). Apesar de ser considerada uma zoonose de distribuição mundial, há poucos relatos de febre Q no Brasil, o que pode ser devido ao fato de ser uma doença pouco diagnosticada (MARES-GUIA, 2015) e possivelmente subnotificada no país (SICILIANO et al., 2008; EPELBOIN et al., 2016).

A principal forma de transmissão de *C. burnetii* aos seres humanos é por inalação de aerossóis contaminados com restos placentários, lã, fezes ou outros produtos de animais infectados. O contato direto com o couro e a lã contaminados também pode ser uma fonte de infecção, sendo os animais de criação como gado, cabras e ovelhas os principais reservatórios para *C. burnetii*. A contaminação oral também pode ocorrer através do consumo de alimentos procedentes de mamíferos, já que esses animais podem apresentar o agente etiológico no leite, assim, essa matéria-prima crua pode ser um fator de risco para a infecção por febre Q em seres humanos (ANGELAKIS, RAOULT, 2010). Esse fato fortalece a necessidade da intensificação de estudos que avaliem a ocorrência desse patógeno em alimentos no Brasil.

Adicionalmente, *C. burnetii*, por ser muito resistente ao calor e ser um dos agentes mais infecciosos ao ser humano (uma única bactéria é capaz de causar infecção), foi o patógeno historicamente definido como alvo na definição do binômio tempo-temperatura de pasteurização do leite. Por essas características de resistência e infecciosidade, esse agente tem movido o interesse de várias nações em seu uso como arma biológica (GARRETT, HART, 2009). Portanto, é de grande importância que ele seja investigado no Brasil, principalmente nos produtos à base de leite cru, em especial os queijos artesanais que são comercializados em grande escala e pouco associados, entre a sociedade, ao surgimento de patologias graves.

Poucos estudos têm sido realizados no Brasil sobre essa zoonose, caracterizando uma ausência de informações sobre ela, cujo quadro clínico é semelhante ao de outras doenças, especialmente a dengue e a influenza. Entre as manifestações clínicas mais comuns, destacam-se dores no corpo, febre, náusea, vômito, cansaço e cefaleia. Dessa forma, os poucos relatos de casos registrados dessa zoonose, considerando o desconhecimento sobre ela entre os profissionais de saúde, reforçam a hipótese de que o número deve ser muito maior do que vem sendo notificado no Brasil (MARES-GUIA, 2015) e de que parte da utilização e alocação dos recursos referentes ao tratamento da dengue e da influenza poderia estar sendo poupada.

O diagnóstico de febre Q é confirmado, em grande parte, a partir de testes sorológicos. O diagnóstico clínico é difícil de ser realizado devido à semelhança com uma série de doenças infecciosas ou não infecciosas. Várias técnicas sorológicas estão disponíveis, mas o teste de imunofluorescência indireta (IFI) tornou-se a técnica de referência. O diagnóstico sorológico é fácil de ser estabelecido, com testes sendo realizados em amostras de sangue pareadas, coletadas na fase aguda e de convalescência. Além disso, o teste sorológico permite a diferenciação de infecções de febre Q agudas e crônicas. A IFI continua a ser a técnica de referência para o diagnóstico da febre Q e tem a vantagem de exigir apenas pequenas quantidades de antígeno - *C. burnetii* fase I (crônica) e fase II (aguda) com a cepa Nine Mile (MARES-GUIA, 2015; ANGELAKIS, RAOULT, 2010; MAURIN, RAOULT, 1999). A IFI tem como desvantagens o fato de ser uma técnica mais cara se comparada a outros métodos sorológicos, a subjetividade na interpretação do resultado da fluorescência e a impossibilidade de sua automação (MEEKELENKAMP et al., 2012).

Entre os outros possíveis métodos de diagnóstico de febre Q estão a microaglutinação, fixação de complemento, radioimunoensaio, teste de hemólise indireta, “Enzyme-linked Immunosorbent Assay” (ELISA), “Enzyme Linked Immuno Fluorescent Assay” (ELIFA), “dot imunoblotting”, e “Western blotting”. O diagnóstico molecular a partir da reação em cadeia da polimerase (PCR) tem sido usado com sucesso para detectar DNA de *C. burnetii* em culturas de células e amostras clínicas (MARES-GUIA, 2015; MAURIN, RAOULT, 1999). As técnicas de biologia molecular são consideradas ferramentas importantes no diagnóstico da doença aguda, pois permitem um diagnóstico e tratamento oportunos, embora de custo ainda elevados (ALVES et al., 2017).

No estudo de Mares-Guia et al. (2016), realizado no município de Itaboraí, localizado no estado do Rio de Janeiro, Brasil, verificou-se, pela técnica de PCR, a presença de *C. burnetii* em amostras de sangue de pacientes clinicamente suspeitos de dengue. No total, 272 pacientes foram analisados, destes 166 (61,3%) tiveram a confirmação para dengue e nove (3,3%) foram diagnosticados com febre Q. Um dos pacientes apresentou infecção pelos dois patógenos. Vale destacar que 26 (10%) apresentaram anticorpos anti-*C. burnetii*. A detecção de *C. burnetii* em pacientes com suspeita de dengue demonstra que o conhecimento e a conscientização sobre a febre Q precisam ser aumentados no Brasil, visando cuidados efetivos à patologia existente.

Dessa forma, o presente trabalho visa aproximar dois setores muito importantes no Brasil, saúde e agropecuária, numa perspectiva de saúde única (One Health), porque a prevenção de muitas doenças zoonóticas deve acontecer de forma conjunta por esses dois setores. As estimativas de prevalência de *C. burnetii* (febre Q) encontradas em casos suspeitos de dengue e seus possíveis fatores associados poderão auxiliar tanto o setor da agropecuária quanto o setor da saúde a definirem normas e prioridades, além de irem ao encontro das ações de promoção e prevenção à saúde da Organização Mundial da Saúde (OMS).

2. REVISÃO DA LITERATURA

2.1 FEBRE Q

No ano de 1937, em Queensland, na Austrália, Derrick investigou uma doença febril não diagnosticada que acometeu 20 dos 800 trabalhadores de uma fábrica de carne em Brisbane, passando a chamá-la de "query fever". A palavra "query" foi usada por causa da natureza inexplicável da doença, daí surgiu o nome "febre Q", onde o "Q" é de "query". Burnet e Freeman isolaram o agente etiológico dessa doença a partir da urina e do sangue dos pacientes na Austrália, sendo chamado de *Rickettsia (R. burnetii)*. Ao mesmo tempo, Davis e Cox isolaram o patógeno de carrapatos em Montana, EUA, sendo chamado de *R. diaporica*. Posteriormente o agente causador da febre Q foi renomeado para *Coxiella burnetii* para homenagear ambos os grupos de pesquisa que iniciaram os estudos sobre essa doença (GÜRTLER et al., 2014).

Uma característica importante da febre Q é o seu polimorfismo clínico cujo diagnóstico só pode ser feito por testes sistemáticos. A expressão da infecção por *C. burnetii* está diretamente relacionada com: a via de infecção – a via respiratória está associada à pneumonia e a via intraperitoneal à hepatite; o tamanho do inóculo – uma inoculação alta está associada à miocardite. Além disso, afetam a expressão da infecção por *C. burnetii*: a idade – a prevalência de casos clínicos em crianças aumenta com o passar dos anos, ressalta-se que a febre Q sintomática ocorre mais frequentemente em pessoas com idade superior a 15 anos; o sexo – os homens são mais sintomáticos que as mulheres, apesar da soroprevalência e da exposição serem comparáveis (ANGELAKIS, RAOULT, 2010).

A infecção primária por *C. burnetii* pode se manifestar através de uma grande variedade de sintomas clínicos, cujo período de incubação, dependendo do tamanho do inóculo, pode durar de duas a três semanas. Em grande parte dos pacientes, a infecção primária pode ser assintomática. Os pacientes que desenvolvem a febre Q em sua fase aguda apresentam síndrome febril isolada ou sintomas semelhantes aos de uma gripe, em que o início rápido de febre alta (frequentemente até 40°C) é o sinal predominante, podendo durar mais de 15 dias, estando frequentemente associada a mialgia e dor de cabeça, na maior parte retro-orbital (ELDIN et al., 2017).

Não existe uma forma típica de febre Q aguda e os sinais clínicos variam muito de paciente para paciente, sua manifestação clínica mais frequente é uma doença febril autolimitada, que está associada a cefaleias, mialgias, artralguas e tosse, podendo coexistir sinais pulmonares e níveis elevados de enzimas hepáticas. A pneumonia atípica também é uma apresentação clínica importante, e as radiografias torácicas anormais podem ser encontradas em 27% dos pacientes. Após a infecção primária, 60% dos pacientes apresentam soroconversão sintomática, e apenas 4% dos pacientes sintomáticos são admitidos nos hospitais. Além disso, existem grandes chances de que uma doença crônica se desenvolva em pacientes de risco (ANGELAKIS, RAOULT, 2010).

Alguns fatores do paciente podem influenciar o curso da infecção, incluindo a evolução para a doença crônica, como o estado imunológico do paciente, decorrente de um estado de imunodepressão, gravidez, a presença de valvopatia ou de prótese de válvula cardíaca. Em cerca de 5% dos pacientes infectados por *C. burnetii* ocorrem a febre Q na sua fase crônica, podendo se desenvolver meses ou anos após a doença aguda (MARES-GUIA, 2015).

A apresentação clínica mais frequente (60 a 70%) e mais grave da febre Q crônica é a endocardite, com uma taxa de mortalidade de aproximadamente 65%. A maioria dos pacientes com endocardite derivada da febre Q sem antibioticoterapia irá a óbito, com uma evolução lenta podendo durar anos. Quando se faz uma antibioticoterapia apropriada, a taxa de mortalidade por endocardite é abaixo dos 10%. As demais apresentações clínicas da febre Q crônica serão relatadas a seguir. A infecção vascular por *C. burnetii* é uma condição rara, mas com risco à vida do paciente. Além disso, já foram relatadas infecções de aneurismas e enxertos vasculares. Três tipos de infecções osteoarticulares por *C. burnetii*, incluindo osteomielite, osteoartrite e infecção do enxerto aórtico com osteomielite espinhal contígua, foram relatados. Apesar de o desenvolvimento da febre Q crônica no fígado estar frequentemente associado à endocardite, alguns casos de hepatite crônica sem endocardite por febre Q já foram descritos. Infecções pulmonares crônicas são raras e podem corresponder a fibrose pulmonar ou pseudotumor, podendo mimetizar radiologicamente o neoplasma pulmonar e levar à ressecção do tecido pulmonar. A síndrome da fadiga crônica tem sido relatada com pouca frequência como uma possível manifestação clínica após a febre Q aguda, em que os pacientes apresentam fadiga prolongada, artralgia, mialgia, fasciculação

muscular, visão turva, sudorese e aumento dos gânglios linfáticos dolorosos (MAURIN, RAOULT, 1999).

A febre Q durante a gravidez é responsável por complicações obstétricas graves, devendo ser diagnosticada precocemente para que seja iniciada a antibioticoterapia adequada. É importante que os obstetras tenham conhecimento sobre a febre Q, pois o seu tratamento proporciona benefícios tanto para o feto como para a mãe, reduzindo, assim, o risco de desenvolvimento da doença crônica e de reativação em uma gravidez subsequente. Devem ser criadas e aplicadas políticas preventivas para mulheres grávidas, particularmente moradoras de regiões rurais que apresentem prevalência de febre Q, evitando qualquer exposição desnecessária (MAZEAU et al., 2016).

Relatos de febre Q durante a infância são raros, mas pode ser que ela seja subnotificada e subdiagnosticada. A apresentação clínica mais comum da febre Q em crianças é comparável à dos adultos, ou seja, uma doença autolimitada com sintomas febris. As crianças vulneráveis podem apresentar complicações sérias e potencialmente graves, como osteomielite, encefalite, hepatite ou endocardite. Dessa forma, estudos prospectivos são necessários para determinar a incidência, o espectro clínico e a morbidade associada à febre Q em crianças (MALTEZOU, RAOULT, 2002; SLOK et al., 2015).

2.1.1 Agente Etiológico

O agente etiológico da febre Q, a bactéria *C. burnetii*, é um pequeno coccobacilo com 0,2 a 0,4 µm de largura e 0,4 a 1 µm de comprimento, que apresenta uma parede celular semelhante à das bactérias Gram-negativas, porém, por vezes não pode ser corado com a técnica de Gram, sendo utilizado o método de Gimenez em amostras clínicas ou culturas de laboratório. É um patógeno intracelular, que se replica em células eucarióticas, apresenta um tempo estimado de duplicação entre 20 e 45 horas em cultura de células *in vitro* (ELDIN et al., 2017).

Inicialmente *C. burnetii* foi classificada na ordem *Rickettsiales*, na família *Rickettsiaceae* e no grupo *Rickettsiae*, juntamente com os gêneros *Rickettsia* e *Rochalimaea*. Com base na análise da sequência do gene 16S rRNA, a bactéria foi reclassificada da ordem *Rickettsiales* para *Legionellales*, pertencendo à subdivisão gama de Proteobactéria, em que estão incluídos *Legionellae* spp, *Francisella*

tularensis e *Rickettsiella* spp. (RAOULT et al., 2005).

Duas formas distintas de *C. burnetii* podem ser observadas, a variante de células grandes (LCV) e a variante de células pequenas (SCV), correspondendo a um ciclo de desenvolvimento bifásico. A LCV da bactéria é uma forma de replicação exponencial, com tamanho maior que 0,5 µm, uma cromatina dispersa e um envelope celular semelhante ao das bactérias Gram-negativas clássicas. Já a SCV da bactéria é uma forma estacionária não replicante, são pequenos bastões (0,2 a 0,5 µm de comprimento) caracterizados por cromatina condensada, um envelope celular espesso e um sistema de membrana interno incomum. Elas são típicas da fase estacionária, sendo observadas após cultura prolongada em células (21 dias), são estáveis no ambiente e altamente resistentes a estresses osmóticos, mecânicos, químicos, térmicos e dessecantes. Elas podem sobreviver por mais de 40 meses em leite, por sete a dez meses em lã à temperatura ambiente e por mais de um mês em carne fresca. Os Centros de Controle e Prevenção de Doenças dos Estados Unidos da América (EUA) classificaram a *C. burnetii* como agente de ameaça biológica de categoria B devido principalmente a sua alta virulência, possibilidade de sua aerossolização e sua estabilidade ambiental (ELDIN et al., 2017).

Uma característica importante da *C. burnetii* é sua variação antigênica, chamada variação de fase, relacionada principalmente a alterações no lipopolissacarídeo (LPS). Na fase I, bactérias isoladas de artrópodes, animais ou humanos infectados expressam uma forma virulenta com LPS de variação lisa, altamente contagiosa. A fase II, avirulenta com LPS de variação rugosa, é obtida em laboratórios após passagens seriadas em ovos embrionados ou em culturas celulares. As bactérias virulentas de fase II apresentam uma molécula de LPS áspero e truncado, podendo diferir na composição das proteínas de superfície, carga superficial e densidade celular. A variação de fase provavelmente não é um processo de etapa única, já que tipos de LPS de fase intermediária ou semirrugosa foram descritos (ANGELAKIS, RAOULT, 2010; ANGELAKIS, RAOULT, 2011; MARES-GUIA, 2015). Essa variação antigênica permite distinguir as infecções agudas, nas quais predominam a produção de anticorpos anti-*C. burnetii* de fase II, das infecções crônicas, em que predominam a produção de anticorpos anti-*C. burnetii* de fase I (DAMASCENO, GUERRA, 2018). Os antígenos de fase II são mais imunogênicos que os antígenos de fase I (MARES-GUIA, 2015).

No trabalho de Seshadri et al. (2003), foi publicada a sequência completa do

genoma de *C. burnetii* da cepa Nine Mile RSA493, um isolado de carrapato identificado no ano de 1935, usando o método “Shotgun” aleatório e abrangendo 1.995.275 pares de bases. No ano de 2007, um segundo genoma foi publicado, a cepa Henzerling RSA331, isolada do sangue de um paciente infectado na Itália em 1945. Posteriormente, três cepas adicionais foram publicadas, sendo duas derivadas de endocardite humana e uma proveniente de roedores. Uma análise comparativa desses genomas foi realizada, destacando-se sua diversidade em relação ao conteúdo do pseudogene e ao número de elementos da sequência de inserção, possivelmente explicando suas diferenças biológicas. Com o passar dos anos, juntamente com o desenvolvimento de poderosas plataformas de sequenciamento, o número de genomas sequenciados do agente causador da febre Q está crescendo e sendo disponibilizados publicamente (Mori et al., 2017).

Entre os genomas de *C. burnetii* que foram sequenciados, vale destacar o da cepa Z3055, um clone ligado aos surtos de febre Q na Holanda, tendo sido apresentado no trabalho de D’Amato et al. (2014). Esses autores concluíram que as cepas Z3055 e Nine Mile são muito próximas e que as diferenças genéticas entre elas são mínimas, consistindo em apenas mutações pontuais. Foi sugerido que a possível explicação para o surto na Holanda seja decorrente da presença de mutações não sinônimas nas proteínas da membrana e que alterações no perfil antigênico podem ter levado a um novo sorotipo, conferindo ao novo clone a capacidade de escapar da resposta imune do hospedeiro e disseminar-se facilmente em uma população sem essa imunidade.

2.1.2 Transmissão e Fatores de Risco

Os animais de fazenda como as vacas, ovelhas e cabras são os principais reservatórios para *C. burnetii* no meio rural, enquanto, no meio urbano, os principais reservatórios são os animais de estimação como cães, gatos e coelhos. Durante um parto desses animais, o patógeno está presente em grande quantidade no líquido amniótico e na placenta, estima-se que um grama de placenta de animais infectados possa conter 10^9 bactérias de *C. burnetii* e que um mililitro de leite contaminado possa conter 10^3 bactérias de *C. burnetii*. A inalação de aerossóis contaminados é a principal via de transmissão dos animais para os humanos (CHMIELEWSKI, TYLEWSKA-WIERZBANOWSKA, 2012). Os aerossóis bacterianos podem ser

dispersados pelo vento por pelo menos 30 km de distância, o que contribui para ocorrência de casos de febre Q longe das áreas primárias de contaminação. Dessa forma, casos da doença costumam ser diagnosticados em pessoas sem contato recente com animais (ELDIN et al., 2017).

A dessecação de algumas substâncias como urina, fezes, leite e produtos de nascimento, como a placenta e o líquido amniótico dos animais infectados, pode depositar muitas bactérias infecciosas no ambiente onde ficam esses animais, podendo permanecer viáveis no ambiente por anos e ser amplamente dispersadas por correntes de ar (HECHEMY, 2012).

A transmissão de *C. burnetii* por ingestão, principalmente pelo consumo de leite cru, é um ponto de controvérsia (MAURIN, RAOULT, 1999). O consumo de produtos lácteos como leite, queijo e manteiga é raramente identificado como um fator de risco em investigações epidemiológicas de surtos de febre Q. Entretanto, os bezerros, ao ingerirem leite contaminado, eliminam a bactéria em sua urina e fezes, contribuindo para a propagação do patógeno no ambiente, sendo considerados potenciais reservatórios bacterianos capazes de transmitir a doença. A realização de estudos conjuntos sobre a infecção por *C. burnetii* entre trabalhadores rurais que lidam com gado leiteiro, indivíduos que trabalham na indústria de processamento de leite e a presença do patógeno nos produtos lácteos é promissora para avaliações sobre o papel dos ruminantes em aspectos epidemiológicos da febre Q (RODOLAKIS, 2009).

O consumo de leite cru, seus derivados e o tabagismo têm sido relatados como fator de risco para o desenvolvimento da doença (CHMIELEWSKI, TYLEWSKA-WIERZBANOWSKA, 2012). De acordo com Gale et al. (2015), os riscos de infecção por *C. burnetii* através do consumo de leite não pasteurizado e de seus produtos lácteos, como o queijo artesanal, devem ser investigados, pois esses produtos se apresentam como fontes de contaminação pelo referido patógeno.

No trabalho de revisão feito por Eldin et al. (2017), é citado que a via digestiva não constitui uma grande ameaça de contaminação por *C. burnetii* à saúde pública, porém ela pode desempenhar um papel significativo na transmissão desse patógeno. É citado também que os carrapatos podem cumprir um papel na transmissão da infecção por *C. burnetii*, embora este modo de contaminação não tenha sido comprovado em seres humanos. Outras possíveis formas de transmissão são discutidas nessa revisão: a pneumonia por febre Q é considerada uma doença

não transmissível, embora um caso de disseminação nosocomial respiratória já tenha sido relatado (OSORIO et al., 2003); os produtos de nascimento de mulheres parturientes infectadas também são uma fonte de infecção em enfermarias obstétricas, um caso de pneumonia por *C. burnetii* foi diagnosticado em um obstetra sete dias após o parto de uma mulher infectada (RAOULT, STEIN, 1994); também já foi relatado uma suspeita de transmissão de febre Q entre duas mulheres grávidas, que compartilharam o mesmo quarto, provavelmente por aerossolização de partículas infecciosas da placenta excretadas pela vagina (AMIT et al., 2014); a infecção por *C. burnetii* através de transfusão de sangue coletado de pacientes com febre Q com bacteremia é possível, uma vez que a bactéria pode sobreviver em amostras armazenadas de sangue humano (KERSH et al., 2013); também já foram relatados um caso de febre Q após um transplante de medula óssea (KANFER et al., 1988) e um caso de possível transmissão sexual de *C. burnetii* de um fazendeiro para sua esposa (MILAZZO et al., 2001). Esses relatos demonstram a importância de se ampliarem os estudos sobre as possíveis formas de transmissão da febre Q.

Entre os principais fatores de risco para infecção humana por *C. burnetii* é possível citar o local de residência próximo a ambientes rurais porque os aerossóis bacterianos podem ser dispersados pelo vento e chegar a longas distâncias; viagens para áreas onde o patógeno é endêmico; ocupações com contato direto ou indireto com ruminantes parturientes, ou seja, pessoas que trabalham em fazendas, em abatedouros, médicos veterinários e pesquisadores; sexo, existem relatos de que os homens têm maior probabilidade de ser positivos para anticorpos contra *C. burnetii* ou de ser diagnosticados com febre Q (NEARE et al., 2019; ELDIN et al., 2017). Segundo Borawski et al. (2020), a febre Q deve ser considerada no diagnóstico diferencial em casos de febre envolvendo agricultores e veterinários que têm contato com bovinos.

2.1.3 Diagnóstico

A febre Q tem sido relatada em várias partes do mundo, provavelmente devido ao aumento da conscientização e à disponibilidade de melhores testes diagnósticos (KANTSØ et al., 2012). Ela é prontamente diagnosticada por meio da PCR ou, mais tarde, por sorologia, em que ocorre o aumento dos títulos de anticorpos em soros pareados. Inicialmente, os resultados de um hemograma

completo, de testes de função hepática e proteína C-reativa podem dar alguma indicação de infecção por *C. burnetii*, mas não são específicos. Geralmente o hemograma completo apresenta uma contagem normal de leucócitos, com linfopenia e trombocitopenia aparentes, como na dengue. Além disso, o perfil da função hepática costuma indicar um aumento de aspartato aminotransferase e alanina transaminase, já a gama-glutamil transferase, a fosfatase alcalina e a bilirrubina apresentam valores normais. A proteína C-reativa pode apresentar valores significativamente elevados durante a fase aguda e normais na fase crônica. É importante destacar que o fator reumatoide e outros autoanticorpos podem estar presentes (EASTWOOD et al., 2018).

A febre Q tem o seu diagnóstico laboratorial baseado principalmente em testes sorológicos para anticorpos contra antígenos de fase I e fase II. Durante a infecção aguda por febre Q, ocorrem predominantemente os anticorpos contra os antígenos da fase II, já durante os casos de febre Q crônica, os anticorpos contra os antígenos da fase I predominam. A soroconversão geralmente ocorre dez a 15 dias após o início da doença aguda, com o aparecimento de anticorpos IgM contra antígenos da fase II (IgM fase II), seguido de anticorpos IgG contra antígenos de fase II (IgG fase II), anticorpos IgM contra antígenos de fase I (IgM fase I) e finalmente anticorpos IgG contra antígenos de fase I (IgG fase I) (WIELDERS et al. 2012). Um método sorológico confiável e apropriado para o diagnóstico de rotina da febre Q humana é o ensaio de imunofluorescência indireta (IFI) (HAMZIC et al., 2003). Os testes sorológicos devem ser realizados em amostras pareadas de sangue, coletadas na fase aguda e na fase de convalescência, pois os anticorpos são geralmente detectados após duas a três semanas do início da doença (MARESGUIA, 2015).

Na presença de sintomas sugestivos de infecção por *C. burnetii*, a sorologia é a técnica de diagnóstico de primeira linha, sendo o ensaio de IFI considerado o método de referência, além dele, também são usados o teste de fixação do complemento (FC) e o ELISA (ELDIN et al., 2017). Ou seja, a IFI, ELISA e FC são todos testes sorológicos adequados para diagnosticar febre Q aguda, sendo a IFI uma ferramenta de referência para a identificação de pacientes com risco de desenvolver a febre Q crônica (HERREMANS et al., 2013). Apesar de a IFI ser um método de referência, ela apresenta desvantagens: o julgamento da fluorescência é subjetivo e cansativo, é um teste mais caro e a sua automação não é possível

(MEEKELENKAMP et al., 2012).

A detecção de anticorpos específicos contra as variantes das duas fases de *C. burnetii* é considerada o padrão-ouro do diagnóstico da febre Q, sendo o teste de imunofluorescência o preferido, pois todas as subclasses de IgG são detectadas. O método de ELISA apresenta grande importância nas investigações soropidemiológicas ou em surtos, porém seus resultados reativos devem ser confirmados pelo teste de imunofluorescência. A doença aguda pode ser distinguida da doença crônica devido ao nível de títulos de anticorpos (IgG e IgM, fase I e II). Deve-se observar que, após uma doença aguda, as respectivas classes de Ig podem diminuir parcialmente durante meses e ser detectáveis até vários anos após a infecção, o que pode complicar a avaliação e o tempo de uma infecção, principalmente para saber se existe um curso de doença crônica (FRANGOULIDIS, FISCHER, 2015).

Para se confirmar o diagnóstico de febre Q aguda por IFI, deve se ter um aumento de quatro vezes no título de anticorpo de IgG de fase II entre as amostras pareadas (fase aguda e de convalescença). Um título negativo não exclui a febre Q, pois ela pode ser negativa durante os primeiros estágios da doença aguda e a maioria dos pacientes soroconverte na terceira semana da doença. Dessa forma, uma única amostra da fase de convalescença pode ser testada usando a IFI em pacientes após o estágio agudo da doença, porém um aumento de quatro vezes demonstrado entre amostras pareadas tem sensibilidade e especificidade mais altas do que um único título elevado da fase de convalescença (ANDERSON et al., 2013).

É importante destacar que os pontos de corte (Cut-offs) para um único título sorológico positivo podem variar entre os países, porém geralmente título de IgG de fase II ≥ 200 e título de IgM de fase II ≥ 50 são considerados significativos para o diagnóstico de infecção por febre Q aguda e um título de IgG de fase I ≥ 800 é altamente preditivo e sensível para o diagnóstico de febre Q crônica (DUPONT et al., 1994; ELDIN et al., 2017).

De acordo com Kantsø et al. (2012), quando se têm muitas amostras para fazer o diagnóstico da febre Q, é indicada a realização do método de ELISA como uma ferramenta de triagem com subsequente confirmação pelo teste de IFI. No trabalho de Meekelenkamp et al. (2012), concluiu-se que a detecção por ELISA de IgM específica para a fase II de *C. burnetii* pode substituir a IFI como um teste de triagem para o diagnóstico presuntivo de febre Q aguda. Porém, um diagnóstico

adequado da febre Q deve combinar os dados clínicos do paciente com uma sorologia de acompanhamento e PCR.

Entre os métodos moleculares, a PCR para detecção do DNA de *C. burnetii* tornou-se uma ferramenta importante no diagnóstico de febre Q aguda, possibilitando o seu diagnóstico logo após o início da doença, nas três primeiras semanas após o início dos sintomas, muitas vezes antes da ocorrência da soroconversão. À medida que a resposta sorológica se desenvolve, a PCR se torna negativa em pacientes que não desenvolvem a febre Q crônica. É indicado que os pacientes façam pelo menos três testes sorológicos consecutivos no primeiro ano após o diagnóstico de febre Q aguda como forma de acompanhamento de rotina para avaliar a possível evolução da doença para a fase crônica (WIELDERS et al. 2012). A febre Q crônica pode ser diagnosticada a partir da persistência da manifestação clínica por mais de seis meses, após o início do quadro clínico. Ocorre em cerca de 5% dos pacientes infectados por *C. burnetii* e pode se desenvolver por meses a anos após a doença aguda (FOURNIER et al, 1998).

Muitos ensaios baseados em PCR foram desenvolvidos para a detecção de *C. burnetii* em amostras clínicas, e os primeiros sistemas tiveram como alvos sequências de diferentes tipos de plasmídeos, o RNA 16S-23S, o gene da superóxido dismutase, o gene *com1* ou os elementos repetitivos IS1111 em amostras humanas ou animais. A PCR em tempo real ou PCR quantitativa (qPCR) é uma técnica menos demorada que a PCR e tem a vantagem de quantificar o número de bactérias em amostras clínicas, tornando-se um método muito utilizado para o diagnóstico da febre Q (ELDIN et al., 2017), sendo considerada indispensável para o diagnóstico precoce da febre Q aguda a partir de amostras de soro (SCHNEEBERGER et al., 2010). Segundo Fournier et al. (1998), amostras mantidas congeladas a -80°C são adequadas para PCR por vários anos.

Atualmente, estão disponíveis as sequências completas do genoma da *C. burnetii*, o que permite uma variação de genes-alvo para a detecção desse patógeno, ampliando o campo de estudo (ANGELAKIS, RAOULT, 2010). É importante destacar que a PCR também pode ser realizada no líquido pleural, líquido cefalorraquidiano, biópsias ósseas, biópsias hepáticas, medula óssea, leite, placenta e tecido fetal (ANDERSON et al., 2013).

A cultura pode ser realizada por laboratórios de referência a partir de amostras clínicas como sangue, válvulas cardíacas ou outros espécimes de biópsia

de tecido cirúrgico, porém isso requer um laboratório de nível de biossegurança 3 (NB-3). A técnica de frasco-ampola ainda é o método mais utilizado para o isolamento de *C. burnetii*. A análise patológica de amostras de tecido infectado, após a coloração imuno-histoquímica, é uma ferramenta interessante para o diagnóstico quando essas amostras estão disponíveis (ELDIN et al., 2017). Devido ao risco de transmissão para os trabalhadores de laboratório e à falta de sensibilidade da técnica, o isolamento de *C. burnetii* por cultura é feito em poucos laboratórios (MAURIN, RAOULT, 1999).

A imuno-histoquímica é muito importante para examinar amostras de válvulas cardíacas excisadas de pacientes com endocardite negativa em cultura e com suspeita de febre Q crônica. Esse método é usado para detectar a presença de antígenos de *C. burnetii* em tecidos embebidos em parafina e fixados em formol, mesmo depois de terem recebido terapia antibiótica. Além disso, pode fornecer um diagnóstico retrospectivo de endocardite por febre Q, anteriormente não reconhecida, em pacientes que recaem após cirurgia de substituição valvar (ANDERSON et al., 2013).

No Quadro 1, é apresentado um resumo sobre os critérios de diagnóstico para a febre Q em relação aos métodos de qPCR e IFI.

Quadro 1 – Critérios de diagnóstico para a febre Q.

Método de Diagnóstico	Resultado Positivo	Referência
qPCR (Amostra Única: uma amostra na fase dos sintomas)	Detecção de DNA de <i>Coxiella burnetii</i>	(SCHNEEBERGER et al., 2010) (ELDIN et al., 2017)
IFI (Amostra Única: uma amostra na fase dos sintomas)	- Fase I: título de IgG \geq 800 - Fase II: título de IgG de fase II \geq 200 e título de IgM de fase II \geq 50	(DUPONT et al., 1994) (ELDIN et al., 2017)
IFI (Amostras Pareadas: uma amostra na fase dos sintomas e outra na fase de convalescência)	Aumento no título de anticorpos de 4 x entre a fase dos sintomas e a fase de convalescência	(ANDERSON et al., 2013) (ELDIN et al., 2017)

Fonte: o autor.

Em relação à febre Q, é importante destacar que um dos principais objetivos nos últimos anos tem sido o aprimoramento da sensibilidade das principais técnicas de diagnóstico (ELDIN et al., 2017).

2.1.4 Tratamento e Prevenção

Não existe uma única estratégia de manejo para o tratamento da infecção por *C. burnetii* devido principalmente ao seu polimorfismo clínico, e estudos revelaram que, em cada situação, deve-se realizar um tratamento e acompanhamento específico. Na infecção primária, após o diagnóstico, deve-se fazer uma triagem de possíveis fatores de risco para complicações posteriores e iniciar um tratamento profilático com doxiciclina (200 mg/dia) e hidroxicloroquina (600 mg/dia) para evitar a progressão da infecção. O diagnóstico precoce da endocardite e infecções vasculares contribui para que se inicie uma antibioticoterapia adequada e se discuta rapidamente sobre a necessidade ou não de um tratamento cirúrgico. Medidas terapêuticas específicas devem ser tomadas no caso da infecção em mulheres grávidas e em crianças devido a serem situações especiais (ELDIN et al., 2017).

Os antibióticos recomendados para o tratamento da febre Q aguda são as tetraciclinas (doxiciclina, glicilciclina), os macrolídeos (eritromicina, claritromicina e roxitromicina) e as quinolonas (ciprofloxacina, ofloxacina e trovafloxacina). Dependendo da condição do paciente, o tratamento deve ser continuado por sete a 14 dias ou mais. Vale destacar que a eritromicina não é recomendada em casos graves. Já a doença em sua fase crônica requer um período muito mais longo de tratamento, de até três anos, e que, além de antibioticoterapia de longo prazo, pode ser necessária uma cirurgia cardíaca com substituição de válvulas cardíacas danificadas (BIELAWSKA-DRÓZD et al., 2013).

A evolução da febre Q aguda para a endocardite está associada à idade e à valvopatia, sendo observada nesses casos uma evolução rápida para a fase crônica de menos de um mês, porém pode ser totalmente prevenida pela antibioticoprofilaxia. É indicada a profilaxia antibiótica com doxiciclina 200 mg/dia e hidroxicloroquina 200 mg, três vezes ao dia, por 12 meses, em todos os pacientes com valvopatia significativa, sendo definidos como aqueles que têm um histórico de febre reumática, uma válvula aórtica bicúspide ou outra cardiopatia congênita, uma válvula protética, uma estenose ou regurgitação valvar de grau ≥ 2 , um prolapso da válvula mitral e um remodelamento ou espessamento da válvula (MILLION et al., 2013). De acordo com Kampschreur et al. (2014), o tratamento profilático para pacientes de alto risco, após um episódio de febre Q aguda, pode ser benéfico, porém ainda precisa ser determinada a duração ideal da profilaxia e quais os

pacientes de fato se beneficiariam dessa estratégia.

No trabalho de Wielders et al. (2012), foi concluído, a partir de suas observações, que o diagnóstico precoce e o tratamento antibiótico da febre Q aguda não impedem o desenvolvimento da resposta de anticorpos IgG durante o acompanhamento aos três, seis e 12 meses após o diagnóstico inicial.

A prevenção da febre Q em humanos é realizada seguindo-se regras de higiene pessoal durante o contato com animais e depende da manutenção de precauções especiais. Se a doença for constatada em animais, cuidados médicos especiais, como o monitoramento da presença de anticorpos contra *C. burnetii*, devem ser tomados com as pessoas próximas desses animais. Em casos de contato confirmado com os animais infectados, é aconselhável usar antibióticos profilaticamente. Outra medida importante nas áreas epidêmicas é a suspensão da doação de sangue (BIELAWSKA-DRÓZD et al., 2013).

Embora a resistência à doxiciclina não pareça ser uma ocorrência comum, existem isolados de *C. burnetii* resistentes a esse antibiótico. No ano de 2005, foram relatados três isolados para os quais as concentrações inibitórias mínimas (CIM) a doxiciclina foram superiores a 8 µg/mL. O primeiro isolado foi de um paciente com endocardite, que morreu durante o tratamento com doxiciclina, o segundo de uma cabra e o terceiro de um caso de febre Q aguda humana. A sequência do genoma do isolado resistente obtido do paciente com endocardite foi descrita, porém nenhum mecanismo potencial de resistência foi apresentado (KERSH, 2013).

No estudo de Angelakis et al. (2017), com a intenção de se avaliar as CIM *in vitro* de doxiciclina e hidroxiquina, uma coleção de cepas de *C. burnetii*, isoladas de amostras humanas, foi testada. Os autores concluíram que as cepas de *C. burnetii* eram altamente sensíveis à doxiciclina e que as concentrações séricas recomendadas de hidroxiquina reduziram significativamente o crescimento do patógeno. Além disso, foi constatado que algumas cepas de *C. burnetii* apresentaram CIM de hidroxiquina abaixo das concentrações séricas recomendadas, indicando que, para esses casos, o tratamento isolado com hidroxiquina pode até ser eficaz.

Tentativas de se produzir uma vacina segura e eficaz ocorrem desde a descoberta do agente etiológico da febre Q (OYSTON, DAVIES, 2011). Segundo Angelakis e Raoult (2010), três tipos de vacina foram propostas: uma vacina viva atenuada (produzida e testada na Rússia, mas posteriormente abandonada devido a

preocupações com sua segurança); uma vacina extraída com resíduo de clorofórmio-metanol (testada em animais, mas não em humanos); e uma vacina de células inteiras inativada com formalina (Q-Vax), considerada aceitável para o ser humano.

Uma vacina produzida e licenciada na Austrália está disponível desde 1989 (Q-Vax; CSL Biotherapies, Parkville, Victoria, Austrália) cuja eficácia foi testada em um estudo randomizado controlado com 200 trabalhadores de matadouros. Durante 15 meses de acompanhamento, houve sete casos no grupo controle e nenhum caso no grupo vacinado, entretanto essa vacina pode induzir reações locais e os pacientes devem ser avaliados com um teste cutâneo (teste cutâneo Q-Vax) para febre Q antes da vacinação para evitar efeitos colaterais graves. No ano de 2002, um programa de vacinação financiado em nível nacional foi iniciado na Austrália e sua adesão foi de 100% entre os trabalhadores dos matadouros e 43% entre os agricultores. Após essa campanha, o relato de febre Q diminuiu em 50% e o número de hospitalizações também foi reduzido (SELLENS et al., 2016; SHAPIRO et al., 1990; GIDDING et al., 2009; ELDIN et al., 2017). No trabalho realizado por Bond et al. (2017), foram apresentadas evidências de falhas da vacina Q-Vax após vacinação apropriada, embora essa ocorrência seja rara. Adicionalmente, a sua aparente alta eficácia respalda sua utilização continuada contra febre Q de acordo com as diretrizes nacionais australianas.

Segundo Sellens et al. (2020), o contato ocupacional com animais aumenta o risco de exposição a *C. burnetii* e a vacinação contra a febre Q é recomendada para veterinários na Austrália. Nesse estudo, foi investigada a soroprevalência de *C. burnetii* em veterinários não vacinados na Austrália. Os participantes eram predominantemente veterinários (77%), mas a equipe de apoio veterinário, cientistas e funcionários da administração também participaram. Entre as 192 amostras analisadas, 36 (19%) foram reativas. Os autores concluíram, a partir de seus resultados, que os veterinários têm um risco aumentado de exposição a *C. burnetii* e com isso apoiam a recomendação do governo australiano pela vacinação contra a febre Q nesses profissionais.

De acordo com Angelakis e Raoult (2010), a vacinação em rebanhos de animais, com uma vacina eficiente, pode prevenir abortos e a propagação de *C. burnetii* e deve ser usada para controlar a febre Q, reduzindo a contaminação ambiental e conseqüentemente o risco de transmissão ao ser humano. Como

exemplo, esses autores citaram que a ampla vacinação em bovinos na Eslováquia, nas décadas de 1970 e 1980, reduziu significativamente a ocorrência da febre Q nesse país.

2.1.5 Febre Q no Mundo e no Brasil

A febre Q tem sido relatada em vários países no mundo, sendo registrados 18 surtos da doença, envolvendo até 289 pessoas, em 12 países diferentes, entre os anos de 1999 e 2004 (ANGELAKIS, RAOULT, 2010). É uma doença zoonótica considerada emergente ou reemergente em muitos países (ARRICAU-BOUVERY, RODOLAKIS, 2005).

No entanto, o maior surto de febre Q humana registrado ocorreu entre 2007 e 2010, na Holanda, onde mais de 4 mil casos de febre Q aguda foram notificados, porém se estima que o número de indivíduos infectados por *C. burnetii* foi provavelmente maior que 40 mil. Apesar de o surto ter sido controlado, o pós-epidemia gerou preocupações devido à possibilidade de surgimento de casos futuros de febre Q crônica (SCHNEEBERGER et al., 2014).

Estudo realizado no noroeste da Espanha, na Galícia, relatou que 39 pacientes (25%) dos 155 analisados foram diagnosticados com febre Q. Desses positivos, aproximadamente 32% não relataram contato com fatores de risco tradicionais e que cerca de 58% deles residem em áreas urbanas. Concluiu-se que é necessário um melhor conhecimento da soroprevalência em diferentes áreas a fim de melhorar o diagnóstico e a prevenção dessa doença na Espanha (ALENDE-CASTRO et al., 2018). Segundo Rodríguez-Alonso et al. (2020), a febre Q é uma zoonose importante na Espanha, com taxa de mortalidade geral de aproximadamente 3%. Além disso, ressalta-se que os pacientes mais velhos desenvolvem um quadro clínico mais grave e de maior mortalidade.

Um estudo realizado na Grécia por Vranakis et al. (2020) investigou a febre Q em 5.397 amostras de soros recebidos de pacientes febris sob suspeita de infecção por *C. burnetii* durante um período de 13 anos (2001-2013). Entre o total de amostras analisadas, 685 (12,7%) foram inicialmente testadas positivas para a febre Q aguda. Dessas amostras positivas, foi possível obter uma segunda amostra (convalescente) de 489 pacientes, das quais 134 (27,4%) indicaram um mínimo de quatro vezes de soroconversão e foram consideradas como casos confirmados

laboratorialmente de febre Q aguda. Os autores relataram que ocorre subnotificação da febre Q na Grécia e que o programa nacional de notificação apresenta falhas.

Em um estudo realizado na Dinamarca por Bosnjak et al. (2010), foi investigada a presença de anticorpos anti-*C. burnetii* em 359 indivíduos considerados com risco potencial de ser infectados por *C. burnetii* devido ao contato próximo com gado de leite. Esses anticorpos foram encontrados em 39 (11%) indivíduos, sendo 31 de 87 veterinários (36%), dois de 95 inseminadores (2%), cinco de 163 fazendeiros (3%) e em um de 14 aparadores de cascos (7%). Segundo os autores, embora a doença clínica pareça ser muito rara, deve-se considerar a possibilidade de febre Q em casos de doença inexplicável em pacientes com contato ocupacional com bovinos, principalmente veterinários.

Na França, Eldin et al. (2013) realizaram um trabalho com o objetivo de determinar a taxa de contaminação de produtos lácteos (178 queijos, dez iogurtes, nove cremes e sete manteigas) por *C. burnetii* e o eventual papel desses alimentos na transmissão da febre Q. Os resultados obtidos apontaram que 64% dos produtos lácteos analisados por PCR foram positivos para a presença do DNA do agente, mas não foram encontradas células viáveis nas amostras. Vale destacar que, dos 178 queijos analisados, 117 (65%) foram positivos. Assim, concluiu-se que *C. burnetii* está comumente presente nos produtos lácteos comercializados na França, porém é aparentemente não viável, não sendo ainda provada uma associação estatística entre a presença do agente nesses alimentos e os surtos ocorridos naquele país em seres humanos. Entretanto, a realidade de produção e comercialização de queijos artesanais franceses não é comparável à realidade brasileira, já que aqueles passam por um período de maturação extenso e a maioria dos queijos artesanais brasileiros é consumida sem ou com pouca maturação, o que pode permitir a presença de células viáveis do patógeno.

O estudo realizado por Barandika et al. (2019) investigou a presença de DNA de *C. burnetii* e sua viabilidade em queijos artesanais de ovelhas de diferentes origens geográficas, comprados em supermercados na Espanha, confeccionados com leite não pasteurizado. O DNA de *C. burnetii* foi detectado em 29,9% (20 de 67) dos queijos artesanais que fizeram parte do estudo. Uma seleção de cinco queijos com DNA positivo com 2,0 a 3,1 meses de maturação foi incluída no estudo da viabilidade de *C. burnetii* usando o modelo de camundongos e de cultura de linha celular. A presença de *C. burnetii* viável foi demonstrada em um dos queijos. Para

investigar o efeito do tempo de maturação do queijo na viabilidade de *C. burnetii*, outros 12 queijos elaborados na mesma fazenda, mesma estação do ano e maturados por 2,0 a 10,1 meses foram investigados. Os resultados mostraram presença de DNA de *C. burnetii* em todos eles e com o patógeno viável em cinco, indicando que *C. burnetii* pode permanecer viável após oito meses de maturação em queijos feitos com leite não pasteurizado. Os queijos com *C. burnetii* viável apresentaram pH ácido (4,96–5,41) e baixa atividade de água (0,9065-0,9533).

No trabalho de Neare et al. (2019), foi estimada a prevalência de anticorpos para *C. burnetii* na população da Estônia, tendo sido analisadas amostras de plasma de mil indivíduos representando uma população em geral e 556 amostras de soro de indivíduos representando grupos populacionais potencialmente de maior risco de apresentar esses anticorpos. Como resultado eles verificaram que a prevalência em profissionais veterinários (9,62%) e criadores de gado leiteiro (7,73%) foi significativamente maior que na população geral (3,9%), sugerindo que *C. burnetii* está presente na Estônia e o aumento do risco de infecção em humanos está associado ao contato com animais de fazenda.

No ano de 1955, foram relatados os primeiros casos de febre Q em nove países da África, do Marrocos à África do Sul, o que indicava uma disseminação da infecção no continente africano. Os estudos de soroprevalência revelaram então as taxas mais altas de soropositividade na Burquina Faso, Nigéria, Mali e República Centro-Africana, que são os países com maior densidade de ruminantes domésticos. As taxas de soroprevalência da febre Q em humanos variaram de 1% na República do Chade a 16% no Egito. Na Argélia, foram observadas taxas de soroprevalência de 15%, com picos de até 30% nas aldeias onde a doença é hiperendêmica. No Senegal, o patógeno foi detectado por PCR em seis de 511 pacientes febris. Esses dados indicam que os médicos devem considerar a febre Q como uma possibilidade de diagnóstico em pacientes febris que retornam de países africanos (ELDIN et al., 2017). Essa informação se torna ainda mais importante com o resultado do estudo de Potasman et al. (2000), em que é relatado um surto de febre Q em viajantes de um passeio de safári no Quênia.

O primeiro trabalho de revisão sobre a febre Q em animais e humanos no Quênia foi realizado por Njeru et al. (2016), nele foi apresentado que estudos de soroprevalência humana evidenciaram infecções por *C. burnetii* variando de 3 a 35,8% em todas as regiões em que foram feitas investigações, sendo descritos dois

episódios de surto de febre. É relatado que o conhecimento da epidemiologia da febre Q no Quênia é limitado e que existe a necessidade de maior colaboração entre as autoridades médicas e veterinárias (One Health), tanto em nível nacional como regional, a fim de estabelecerem uma vigilância integrada da saúde e a criação de programas de prevenção e controle da doença nesse país.

No estudo de Johnson et al. (2019), investigou-se a soroprevalência da febre Q em animais de uma região de Gana. Foram analisadas amostras de sangue de 204 bovinos, 158 ovinos e cem caprinos. A prevalência geral foi de 21,6%. Já a prevalência específica por espécies foi de 28,4% (45/158) para ovinos, 21,7% (45/204) para bovinos e 10% (10/100) para cabras. Além disso, os autores relataram abortos nos animais de todas as fazendas que fizeram parte do estudo.

A febre Q está entre as doenças mais negligenciadas e pouco estudadas nos países tropicais, apesar de ter sido demonstrado que ela é extremamente comum no Senegal, Índia e Sudeste Asiático. Essa doença provavelmente deve ser a causa da ocorrência de febre especialmente entre pessoas que vivem próximas a animais que fazem parte da pecuária. A futura realização de estudos sistemáticos de casos de endocardite e febre prolongada inexplicável possivelmente identificará a febre Q como uma doença muito presente na zona intertropical (MILLION, RAOULT, 2015).

No Japão, o conhecimento sobre a febre Q é limitado, dados epidemiológicos disponíveis são geralmente elaborados a partir de pequenas amostras de animais ou humanos, tornando a interpretação pouco precisa. Desde que a febre Q passou a ser notificada no Japão, no ano de 1999, cerca de sete a 46 casos clínicos da doença passaram a ser relatados por ano (PORTER et al., 2011).

Considerada uma doença endêmica no Oriente Médio, a febre Q permanece amplamente negligenciada nessa região, com poucos recursos direcionados para intervenções de saúde pública e para pesquisas. Estudos soropidemiológicos mostraram que 18,3% dos doadores de sangue no Marrocos e 26% na Tunísia tinham anticorpos contra *C. burnetii*. No Irã, no ano de 2010, anticorpos da classe IgM anti-*C. burnetii* foram detectados em até 36% dos pacientes. A febre Q também está presente no Iraque, comprovada por muitos casos relatados entre militares dos EUA que serviram naquele país. Um estudo realizado na Turquia, no ano de 2010, mostrou que 13,5% de 407 participantes eram soropositivos para *C. burnetii*, incluindo 8,1% com evidência de infecção passada, 4,2% com febre Q aguda e 1,2% com febre Q crônica (JAFF, WILSON, 2017; GOZALAN et al., 2010).

No estudo de Gidding et al. (2020), foi investigada a soroprevalência da febre Q usando soros residuais de laboratórios de diagnóstico de várias regiões da Austrália. Entre as 1.785 amostras analisadas, 99 foram reativas para o anticorpo IgG de fase II contra *C. burnetii*, ou seja, a soroprevalência geral foi de 5,6%. Os homens foram mais soropositivos (6,9%) do que as mulheres (4,2%), já em relação à faixa etária, o pico de soroprevalência foi entre 50 e 59 anos (9,2%). Os autores concluem que estimativas robustas de soroprevalência específicas de cada país, com dados de exposição detalhados, são necessárias para entender melhor quem está em risco e a necessidade de medidas preventivas.

A febre Q foi descrita pela primeira vez no sul da Califórnia, Estados Unidos, no ano de 1947, sendo associada à exposição com animais de pecuária. Dessa forma, com o objetivo de contribuir para o entendimento da febre Q nessa região, Akamine et al. (2019) descreveram 20 pacientes diagnosticados com febre Q em um hospital da “Veterans Affairs” (VA), que atende veteranos militares, entre 2000 e 2016. Todos os pacientes eram do sexo masculino, com idade média de 53,7 anos (variação de 38 a 71 anos) e predominantemente brancos (65%). Foi relatado que a maioria apresentou doença febril aguda (90%) e que houve um atraso na solicitação do diagnóstico sorológico para a febre Q, a partir do momento do início dos sintomas, que variou de quatro a 168 dias (casos agudos, média de 31,9 dias; casos crônicos, média de 63 dias). Além disso, 15% evoluíram da infecção aguda para a crônica, dos casos crônicos, 22,2% apresentavam endocardite, 22,2% apresentavam infecção endovascular e 11,1% apresentavam endocardite e infecção endovascular. A maioria dos pacientes (70%) relatou exposição a animais, sendo 35% deles referentes a bovinos, ovinos e caprinos. A distribuição geográfica revelou que 20% residiam em áreas rurais. Por fim, concluíram que a febre Q aguda é subnotificada nessa região, em grande parte por causa de sua apresentação clínica muitas vezes inespecífica e que estudos adicionais e maior vigilância podem esclarecer se os animais das fazendas continuam sendo um potencial reservatório para a doença.

A febre Q foi investigada no Chile por Tapia et al. (2020) durante um surto de pneumonia atípica humana não diagnosticada em três regiões do sul desse país. Foi relatado que, entre os 357 casos investigados, 71 (20%) foram confirmados com febre Q, sendo este o primeiro relato de febre Q endêmica que afeta seres humanos no Chile.

No trabalho de Epelboin et al. (2016), foi estimado que a incidência de febre Q

na Guiana Francesa seja de 17,5 a 150/100.000 habitantes por ano. Com base nessa estimativa e assumindo incidência semelhante em países com fauna equivalente, considerando o Escudo das Guianas (Guiana, Guiana Francesa, Suriname e Amapá juntos tem aproximadamente 2.230.000 habitantes), pode haver entre 440 e 3.330 casos não diagnosticados por ano. Expandindo essa estimativa para a região amazônica, incluindo as regiões do norte do Brasil (Acre, Amazonas, Pará, Rondônia, Roraima e Tocantins somados têm aproximadamente 17.423.343 habitantes), pode haver de 2.960 a 26.135 casos por ano. Apesar de esses cálculos de carga potencial de febre Q serem estimativas com dados incompletos, justifica-se uma investigação dessa zoonose nesses locais mencionados a fim de que sejam esclarecidos.

A febre Q é uma doença pouco conhecida no Brasil. Os estados de São Paulo, Bahia, Rio de Janeiro e Minas Gerais já apresentaram informações sobre evidências sorológicas em humanos e/ou animais (MARES-GUIA, 2015). Recentemente, evidências sorológicas em animais foram encontradas no estado de Pernambuco (SOUZA et al., 2018).

Um inquérito sorológico em trabalhadores de um frigorífico no município de São Paulo, no ano de 1953, descreveu a febre Q pela primeira vez no Brasil (BRANDÃO et al., 1953). Um paciente do sexo masculino, de 45 anos de idade, com endocardite, histórico de valvopatia reumática e troca valvar, internado no Instituto do Coração da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, recebeu o diagnóstico sorológico de infecção por *C. burnetii* (SICILIANO et al., 2006).

Outro caso grave de endocardite por *C. burnetii* autóctone com desfecho fatal, apesar de antibioticoterapia adequada e tratamento cirúrgico valvar, foi relatado no estado da Bahia; o paciente era um homem de 41 anos, natural e procedente do município de São Felipe, Bahia (SICILIANO et al., 2008).

Em um estudo realizado por Lamas et al. (2009), na cidade do Rio de Janeiro, Brasil, foi constatado que a soroprevalência para *C. burnetii* em indivíduos HIV-positivos foi de 3,2%, ou seja, quatro (mulheres) dos 125 pacientes estudados (64 mulheres e 61 homens).

A primeira evidência molecular de *C. burnetii* no Brasil foi relatada por Lemos et al. (2011) em um paciente do sexo masculino, residente do município de Itaboraí, no estado do Rio de Janeiro, que apresentou febre com 40 dias de duração associada à trombocitose. A infecção por *C. burnetii* foi confirmada por análise

sorológica e molecular (PCR). Também foram coletadas amostras de sangue da família e dos cães do paciente. A esposa do paciente e dois dos 13 cães examinados mostraram sororreatividade. Esses resultados fortaleceram as evidências da circulação desse patógeno no município em questão.

Outro trabalho realizado também no município de Itaboraí, Rio de Janeiro, confirmou a infecção por *C. burnetii* em animais. Foi realizado o ensaio de imunofluorescência indireta (IFI) e PCR em amostras de 14 cães (sangue), um gato (sangue), dez cabras (sangue, leite, swab vaginal e swab anal), três ovelhas (sangue) e dois cavalos (sangue). Dois cães, dois carneiros e cinco cabras foram sororreativos, a amplificação do DNA ocorreu a partir de seis amostras de leite de cabras e duas amostras de sangue de cães. Esses resultados confirmaram a infecção desse patógeno em animais no Rio de Janeiro, reforçando a necessidade da vigilância da febre Q no estado e em todo o Brasil (MARES-GUIA et al., 2014).

No trabalho de Lamas et al. (2013), a PCR foi utilizada para detectar *C. burnetii* em válvulas cardíacas de pacientes operados por endocardite com hemocultura negativa em um hospital de referência no Rio de Janeiro, Brasil, sendo obtidas durante o período de 1998 a 2009. Foram testadas 51 válvulas, sendo uma positiva para *C. burnetii*. Dessa forma, testes sorológicos para esse patógeno são recomendados para pacientes que apresentam endocardite com hemocultura negativa.

Em outro estudo, um paciente do sexo masculino, internado na cidade do Rio de Janeiro, Brasil, com pneumonia grave após terapia com metotrexato, foi diagnosticado com febre Q, tendo sido o resultado confirmado após sequenciamento do elemento repetitivo IS1111 do gene da transposase de *C. burnetii* a partir de amostras de sangue e lavado broncoalveolar (LBA). Consta, no histórico epidemiológico do paciente, que, dois anos antes da confirmação da febre Q, ele teve exposição a cães e gatos, alguns deles parturientes, e que, após uma doença grave do tipo gripe, o paciente desenvolveu poliartrite soronegativa. Os autores sugeriram que o tratamento imunossupressor com metotrexato provavelmente induziu a reativação da *C. burnetii*, após uma possível exposição anterior ao patógeno, levando à ocorrência de pneumonia grave (ROZENTAL et al., 2012).

No trabalho realizado por Lemos et al. (2018), investigaram-se casos de febre Q em 47 cadetes inscritos em um programa de treinamento na Academia de Bombeiros Militar Dom Pedro II, no Rio de Janeiro, Brasil. Todos eram do sexo

masculino, com idade entre 20 e 25 anos e tinham histórico de acampar durante treinamentos de sobrevivência militar na região de Ribeirão das Lajes, no estado do Rio de Janeiro. Eles relataram picadas de carrapatos e participação direta no abate de animais para consumo próprio em condições de sobrevivência no campo. Foi descrita a febre Q em cinco cadetes, sendo este o primeiro relato de um surto dessa doença entre militares no Brasil. Na América Latina, um número crescente de casos de febre Q entre militares está sendo relatado.

Evidências clínicas e sorológicas de infecção sintomática por *C. burnetii* foram identificadas em 16 pacientes (2,2%) dos 726 avaliados entre janeiro de 2001 e junho de 2004, no município de Juiz de Fora, localizado no estado de Minas Gerais, Brasil (COSTA et al., 2006).

No trabalho realizado em parceria entre Embrapa Gado de Leite, UFJF e Fiocruz e desenvolvido por Rozental et al. (2020), foi detectado o DNA de *C. burnetii* em cinco (9,43%) amostras de queijos artesanais (n=53) analisadas de uma tradicional região produtora do estado de Minas Gerais, a Microrregião do Serro, que é composta pelos municípios de Alvorada de Minas, Coluna, Conceição do Mato Dentro, Dom Joaquim, Materlândia, Paulistas, Rio Vermelho, Sabinópolis, Serra Azul de Minas, Santo Antônio do Itambé e Serro. Esse resultado representa um risco à segurança alimentar, uma vez que *C. burnetii* pode sobreviver no queijo artesanal após longos períodos de maturação. Além disso, indica a possibilidade de circulação do agente causador da febre Q nas propriedades rurais da região estudada. Os autores estimaram que, de um total de 16,2 toneladas de queijo, fabricado com leite cru diariamente na região do estudo, 1,62 tonelada esteja contaminada com *C. burnetii*.

Com relação aos queijos artesanais, a legislação do Brasil é falha no que diz respeito à determinação do tempo de maturação, pois a Instrução Normativa nº 30, de 7 de agosto de 2013, elaborada pelo Ministério da Agricultura, Pecuária e Abastecimento, permite que os queijos artesanais tradicionalmente elaborados a partir de leite cru sejam maturados por um período inferior a 60 dias, quando estudos técnico-científicos comprovarem que a redução do período de maturação não compromete a qualidade e a inocuidade do produto (BRASIL, 2013a). No entanto, é preciso registrar que se trata de uma norma de eficácia limitada, já que são escassos os estudos técnico-científicos para fins de comprovação de que a redução do período de maturação não compromete a segurança do produto

(DORES, FERREIRA, 2012). Sendo assim, como a legislação não prevê quem será o responsável por esses estudos e a forma pela qual serão realizados, o queijo artesanal é geralmente comercializado fresco e, em algumas situações, sem a devida vigilância, o que pode comprometer a qualidade e a inocuidade do alimento.

No trabalho de Souza et al. (2018), foi investigada a presença de anticorpos anti-*C. burnetii* em caprinos e ovinos no município de Petrolina, Pernambuco, Brasil. Foram encontrados anticorpos anti-*C. burnetii* em 2,2% (9/412) dos caprinos e 2,1% (9/403) dos ovinos. Esses resultados confirmam a circulação do agente causador da febre Q entre rebanhos de cabras e ovelhas em Petrolina.

No Brasil, o impacto da febre Q na saúde pública é pouco compreendido, principalmente por não ser uma doença de notificação compulsória e pelo fato de muitos casos humanos, possivelmente, terem sido diagnosticados equivocadamente como alguma outra infecção. Assim, uma maior atenção da vigilância epidemiológica para essa zoonose, provavelmente, contribuirá para minimizar essa situação (MARES-GUIA et al., 2014).

Dentro de um contexto mundial, é importante destacar que as intervenções “One Health” têm o potencial de superar alguns dos desafios sociais, políticos e econômicos existentes, que restringem a prestação de cuidados de saúde, proporcionando um melhor controle das zoonoses endêmicas e negligenciadas como a febre Q. Além disso, essa intervenção tem o potencial de aumentar a capacidade de respostas às ameaças emergentes das doenças zoonóticas, fortalecendo os sistemas de saúde por meio de uma melhor colaboração intersetorial, engajamento da comunidade e construção da confiança (CLEAVELAND et al., 2017).

2.2 DENGUE

A dengue é uma virose, com destaque mundial, transmitida por mosquitos *Aedes* e acomete cerca de 50 a 100 milhões de pessoas por ano, com aproximadamente 500 mil casos graves e potencialmente fatais, sendo considerada uma importante causa de morbidade infantil e adulta em países asiáticos e latino-americanos (WHITEHORN, SIMMONS, 2011).

O período de incubação da doença varia de três a 14 dias, mas, na maioria das vezes, é de quatro a sete dias. Os sintomas característicos da dengue são:

febre de início súbito, dor de cabeça, tipicamente localizada atrás dos olhos, erupção cutânea, dores musculares e articulares. A infecção é dividida em três fases, febril, crítica e de recuperação. A fase febril envolve febre alta, superior a 40°C, associada a dor generalizada e dor de cabeça, com duração geralmente de dois a sete dias, podem ocorrer vômitos, erupções na pele, petéquias e sangramentos leves das membranas mucosas da boca e do nariz. A fase crítica ocorre em algumas pessoas, sendo caracterizada por um vazamento significativo e difuso do plasma com duração de um a dois dias, podendo resultar em edema pulmonar e ascite, bem como hipovolemia e choque. Também pode haver disfunção orgânica e sangramento grave, tipicamente do trato gastrointestinal. O choque, síndrome do choque da dengue, e a hemorragia, dengue hemorrágica, ocorrem em menos de 5% de todos os casos de dengue. A fase de recuperação ocorre nas pessoas que passaram pela fase crítica, sendo caracterizada pela reabsorção do fluido vazado para a corrente sanguínea durante dois a três dias, a melhora pode ser acompanhada por prurido e bradicardia grave, outra erupção pode ocorrer, com aparência maculopapular ou vasculítica, seguida de descamação, além disso, a fadiga pode durar semanas nos adultos (HEILMAN et al., 2014).

O diagnóstico precoce da dengue é desafiador pois a doença se apresenta inicialmente como uma febre indiferenciada e os sintomas mais característicos aparecem nos seus últimos estágios, o que limita o início das intervenções de apoio. Os exames laboratoriais são úteis para o diagnóstico, embora a viremia de vida curta e a presença de infecção secundária com um dos quatro sorotipos virais compliquem na escolha e na interpretação desses exames (TANG, OOI, 2012). Ensaio para detectar o vírus ou seus componentes, genoma e antígeno, ou a resposta do hospedeiro ao vírus são as opções de diagnóstico para a dengue. A escolha do ensaio depende do momento da coleta da amostra e do objetivo do teste. A viremia é detectável por cerca de quatro a cinco dias após o início da febre. A amostra de escolha é o soro, mas também são utilizados plasma, sangue e tecidos. Ensaio de imunofluorescência com anticorpos monoclonais específicos para o sorotipo (mAbs) ou transcriptase reversa (RT)-PCR são empregados para identificação de sorotipos. Vale destacar que a RT-PCR e a RT-PCR em tempo real são os métodos de escolha para detecção do material genético do vírus. Também são disponíveis testes rápidos comerciais e kits ELISA, com sensibilidades que variam de 54 a 93% e menor sensibilidade em infecções secundárias (GUZMAN,

HARRIS, 2015).

O vírus da dengue é transmitido principalmente pelos mosquitos *Aedes aegypti*, que normalmente picam no início da manhã e à noite. O ser humano é o principal hospedeiro do vírus, cuja infecção pode ser adquirida com uma única picada. O mosquito fêmea, ao se alimentar do sangue de uma pessoa com dengue, fica infectado com o vírus nas células que revestem seu intestino e, cerca de oito a dez dias depois, o vírus se espalha para outros tecidos, incluindo suas glândulas salivares, o que o torna um potencial transmissor desse vírus para o ser humano. O mosquito permanece infectado por toda a vida. A dengue também pode ser transmitida por meio de produtos sanguíneos infectados e da doação de órgãos (HEILMAN et al., 2014).

Não existem medicamentos antivirais disponíveis que tenham como alvo o vírus da dengue. Por conseguinte, o tratamento da dengue é, em grande parte, de apoio. O uso de ibuprofeno deve ser evitado para febre e dor, pois os agentes anti-inflamatórios não esteroides afetam a coagulação, sendo o paracetamol o antipirético e o analgésico indicado. São recomendados para os pacientes com um curso leve, durante a fase febril da doença, uma hidratação adequada e repouso no leito, podendo ser realizados em casa, porém, devem ter um acompanhamento rigoroso, pois esse diagnóstico inicial pode evoluir rapidamente para uma doença grave durante a fase crítica. As formas de prevenção da doença passam pela redução do contato com os mosquitos, como usar roupas protetoras, repelentes eficazes, mosquiteiros e evitar se expor ao ar livre durante o amanhecer e anoitecer. Além disso, eliminar a água parada limita a criação de mosquitos e favorece a consequente redução da disseminação do vírus (MANGOLD, REYNOLDS, 2013).

2.2.1 Diagnóstico diferencial da dengue e sua relação com a febre Q

O diagnóstico diferencial da dengue é amplo e varia de acordo com a evolução da doença. Durante a fase febril, outras infecções devem ser consideradas, como a rubéola, o sarampo, infecções por enterovírus, infecções por adenovírus e gripe. Além disso, doenças como a malária, febre tifoide, leptospirose, hepatite viral, riquetsiose e sepse bacteriana também devem ser consideradas como parte do diagnóstico diferencial da dengue, devendo-se levar em consideração o quadro clínico e a prevalência local dessas doenças (SIMMONS et al., 2012).

A dengue, as riquetsioses e a febre Q são doenças febris agudas comuns em áreas tropicais e que apresentam manifestações clínicas similares. O diagnóstico diferencial precoce do tifo e da febre Q em relação à dengue pode ser feito pelo entendimento das características clínicas diferenciadas e da significância dos fatores demográficos e climáticos. Foi realizado, no Taiwan, um estudo retrospectivo para identificar características clínicas de pacientes com dengue, tifo e febre Q. Uma análise multivariada desses dados revelou seis fatores importantes para diferenciar as riquetsioses/febre Q em relação à dengue. Nas riquetsioses/febre Q, é comum: febre \geq oito dias; alanina aminotransferase (ALT) > aspartato aminotransferase (AST); plaquetas > 63.000/mL; proteína C-reativa > 31,9 mg/L; ausência de dor óssea; ausência de síndrome hemorrágica. Esses fatores podem ajudar na definição desse diagnóstico, permitindo que seja iniciado um tratamento adequado para o paciente. Além disso, a exposição e o contato com vetores também devem ser considerados no diagnóstico diferencial precoce (CHANG et al., 2017).

A febre Q normalmente não é reconhecida, pois suas manifestações clínicas são semelhantes às de outras doenças infecciosas ou não infecciosas, fato comprovado durante surtos de doenças como dengue, influenza, leptospirose, entre outras. Porém, essa zoonose deve receber maior atenção, devido principalmente à possibilidade do desenvolvimento da febre Q crônica e ao fato de o seu agente etiológico ter sido frequentemente identificado no Brasil durante a última década. No Brasil, a febre Q pode estar sendo confundida com outras doenças infecciosas, especialmente a dengue. Dessa forma, é recomendado que essa zoonose seja incluída na lista de diagnósticos diferenciais de doenças gripais, principalmente em pacientes com fator de risco para febre Q crônica e histórico epidemiológico compatível (MARES-GUIA et al., 2016).

2.2.2 Custos da dengue no Brasil

A dengue se tornou um grande problema de saúde pública nas Américas, com destaque para o número substancial de casos relatados no Brasil. Assim, é necessária uma avaliação atualizada do impacto econômico da dengue no país, para que a alocação de recursos e o planejamento estratégico sejam realizados de forma consciente pelos órgãos e pessoas responsáveis por essas questões. Como existem poucos estudos sobre os custos de doenças epidêmicas no Brasil, comparar os

custos da dengue com outras doenças infecciosas se torna um desafio (MARTELLI et al., 2015). Além disso, é importante estimar os custos dos programas de controle da dengue para que seja possível subsidiar a introdução de tecnologias de prevenção e controle da doença (SANTOS et al., 2015).

No trabalho de Martelli et al. (2015), o ônus econômico da dengue foi estimado em quatro regiões do Brasil, considerando os anos de 2009 a 2013 e em relação à epidemia de agosto de 2012 a setembro de 2013. As estimativas nacionais de custo foram baseadas no número de casos registrados no Sistema de Informações de Agravos de Notificação (Sinan). Foram selecionados 2.223 casos, dos quais 2.035 (91,5%) foram casos sintomáticos de dengue, o custo estimado referente à epidemia, de agosto de 2012 a setembro de 2013, na perspectiva social, foi de US\$ 468 milhões ou US\$ 1.212 milhões, considerando possíveis casos subnotificados. No período de 2009 a 2013, os casos de dengue reportados foram de 409 mil no ano de 2009, aumentando para mais de 1 milhão na epidemia de 2010 e atingiram 1,4 milhão no ano de 2013. Dessa forma, o custo estimado da dengue variou de US\$ 371 milhões (2009) para US\$ 1.228 milhões (2013), ou seja, esse custo depende do número de casos e de óbitos.

De acordo com Teich et al. (2017), que descreveram o impacto econômico das arboviroses (dengue, chikungunya e zika vírus) no Brasil, os custos totais com o manejo dessas doenças foram de R\$ 2,3 bilhões no ano de 2016. Nesses custos, estão incluídos os custos de combate ao vetor, custos médicos diretos e custos indiretos, o que representou 2% do orçamento brasileiro previsto para a saúde nesse ano. Os estados de Minas Gerais, São Paulo, Bahia e Rio de Janeiro apresentaram os maiores custos.

Portanto, um diagnóstico preciso seria benéfico para o paciente e reduziria gastos públicos desnecessários, pois evitaria a realização de um tratamento equivocado. A possível inclusão da febre Q no diagnóstico diferencial da dengue seria muito importante dentro desse contexto.

2.3 SISTEMA ÚNICO DE SAÚDE (SUS)

Baseado nos princípios de universalidade, integralidade e participação social, o Sistema Único de Saúde (SUS) foi criado a partir do momento em que a Constituição Federal de 1988 reconheceu a saúde como um direito do cidadão e um

dever do Estado (PAIM et al., 2011). Esses princípios garantem o acesso aos cuidados de saúde independentemente da renda do indivíduo, nível de escolaridade ou emprego. O cuidado foi dividido em três níveis, o primário, o secundário e o terciário, que organizam as necessidades de saúde de acordo com o nível de complexidade (FALAVIGNA et al., 2013). Vale destacar que o sistema de saúde do Brasil é composto pelo setor público, o SUS, que cobre cerca de 75% da população, e pelo setor privado, que inclui o Sistema de Atenção Médica Supletiva (Sams), que recebe subsídios diretos ou indiretos do Estado sob forma de renúncias fiscais e contributivas, cobrindo os outros 25% da população. O SUS é responsável por coordenar o setor público e regular o setor privado, em que estabelece acordos ou contratos por meio de pagamentos por serviços (MONTEKIO, AQUINO, 2011; PIETROBON et al., 2008).

O Sistema Único de Saúde é constituído pelo conjunto de serviços e ações de saúde sob gestão pública, atua em todo o território nacional e está organizado em redes regionalizadas e hierarquizadas, apresentando direção única em cada esfera de governo. Além disso, ele não atua isolado na promoção dos direitos básicos de cidadania, pois está inserido no contexto das políticas públicas de seguridade social, que abrangem, além da Saúde, a Previdência e a Assistência Social (BRASIL, 2011).

O SUS presta seus serviços de forma descentralizada, por meio de suas redes de clínicas, hospitais e outros tipos de instalações públicas, bem como em estabelecimentos privados, recebendo apoio técnico e financeiro dos níveis estadual e federal, e cada município é responsável por prestar assistência à sua população. Além disso, hospitais universitários e unidades do Ministério da Educação e das Forças Armadas também prestam serviços de saúde (MONTEKIO, AQUINO, 2011).

O surgimento do SUS aumentou o acesso aos cuidados de saúde de grande parte da população brasileira, em um período em que o sistema estava se tornando cada vez mais privatizado. Nos últimos anos, muitos avanços ocorreram, como a inclusão de investimentos em recursos humanos, em ciência e tecnologia e em cuidados primários. Também vale destacar o crescente processo de descentralização, ampla participação social e o aumento da conscientização pública sobre o direito à assistência médica (PAIM et al., 2011).

A Atenção Básica é coordenada pelo SUS e definida como um conjunto de ações de saúde nas áreas individuais e coletivas, incluindo a promoção e a proteção da saúde, a prevenção de doenças, o diagnóstico, o tratamento, a reabilitação e a

manutenção da saúde (MONTEKIO, AQUINO, 2011). Um passo fundamental para a implementação do princípio da integralidade previsto para o SUS foi a realização de uma maior integração entre a Vigilância e a Atenção Básica à Saúde (JUNIOR et al., 2014).

Um importante componente do Sistema Único de Saúde é a Vigilância em Saúde, definida, de acordo com a Portaria nº 1.378, de 9 de julho de 2013, publicada pelo Ministério da Saúde, como um processo contínuo e sistemático de coleta, consolidação, análise e disseminação de dados sobre eventos relacionados à saúde, visando o planejamento e a implementação de medidas de políticas públicas para a proteção da saúde da população, a prevenção e controle de riscos, agravos e doenças, bem como para a promoção da saúde (BRASIL, 2013b).

A Vigilância em Saúde, considerada uma das funções essenciais da saúde pública, é responsável pela coleta de dados para que ações e intervenções sejam realizadas com o intuito de reduzir riscos, levando a um aumento na promoção da saúde da população. Além disso, busca dar suporte ao governo no enfrentamento decorrente das mudanças relacionadas às transições demográfica e epidemiológica e aos determinantes sociais (NETTO et al., 2017).

Vale destacar que a Vigilância em Saúde atua mediante ações específicas organizadas por meio da Vigilância Sanitária, Vigilância Epidemiológica, Vigilância Ambiental em Saúde e Vigilância em Saúde do Trabalhador, que visam ao amplo cuidado de problemas de saúde tanto individual quanto coletivo (RECKTENWALDT, JUNGES, 2017). Ao longo dos anos, a Vigilância em Saúde tem ampliado suas intervenções e objetos de estudo, o que fortalece a integração entre as suas diversas áreas, aumentando sua capacidade de prognóstico e participação (TEIXEIRA et al., 2018).

As ações realizadas pelo SUS nas áreas de vigilância epidemiológica de doenças transmissíveis e não transmissíveis, dos programas de prevenção e controle de doenças, de informações epidemiológicas, de análise da situação de saúde e de vigilância em saúde ambiental são de responsabilidade, em nível nacional, da Secretaria de Vigilância em Saúde (OLIVEIRA, CRUZ, 2015).

O Sistema de Informação de Agravos de Notificação (Sinan), também sob a responsabilidade da Secretaria de Vigilância em Saúde, tem como objetivo coletar, transmitir e disseminar dados gerados rotineiramente pelo Sistema de Vigilância Epidemiológica das três esferas de governo, por meio de uma rede informatizada,

para apoiar o processo de investigação e dar subsídios à análise das informações de vigilância epidemiológica das doenças de notificação compulsória (BRASIL, 2007). O Sinan é um sistema de informação muito importante para a epidemiologia, cujo crescimento é notável nos últimos anos, principalmente após a implantação do SUS (ARAÚJO, SILVA, 2015).

De acordo com o Guia de Vigilância Epidemiológica, publicado pelo Ministério da Saúde em 2009, o Sinan é alimentado, principalmente, pela notificação e investigação de casos de doenças e agravos constantes da lista nacional de doenças de notificação compulsória, mas é facultado a estados e municípios incluir outros problemas de saúde regionalmente importantes. Sendo assim, o número de doenças e agravos contemplados pelo Sinan tem aumentado consideravelmente desde seu processo de implementação, no ano de 1993, expressando as diferenças regionais de perfis de morbidade registradas no sistema (BRASIL, 2009).

A listagem das doenças de notificação nacional é estabelecida pelo Ministério da Saúde entre as consideradas de maior relevância sanitária para o país. Os parâmetros para a inclusão de doenças e agravos na lista de notificação compulsória devem obedecer aos seguintes critérios: magnitude; potencial de disseminação; transcendência; vulnerabilidade; compromissos internacionais; ocorrência de emergências de saúde pública, epidemias e surtos. No processo de seleção das doenças notificáveis, esses critérios devem ser considerados em conjunto, embora o atendimento a apenas alguns deles possa ser suficiente para incluir determinada doença. Ressalta-se que a notificação é uma obrigação inerente ao exercício da medicina, bem como de outras profissões pertencentes à área da saúde. Porém, nem sempre a notificação é realizada, o que ocorre por desconhecimento de sua importância e, também, por descrédito nas ações que dela devem resultar. Nesse sentido, o sistema de notificação deve estar permanentemente voltado para a sensibilização dos profissionais e das comunidades, visando melhorar a quantidade e a qualidade dos dados coletados (BRASIL, 2009).

3. JUSTIFICATIVA

A febre Q é uma zoonose causada pela bactéria *C. burnetii*, que, além de ser muito resistente ao calor, é um dos agentes mais infecciosos ao ser humano. Os animais de fazenda, como bovinos, caprinos e ovinos, são os principais reservatórios desse patógeno e transmitem a doença ao homem, principalmente, por meio da inalação de aerossóis contaminados. Assim, ao considerar os seguintes fatores: uma única bactéria é capaz de causar infecção ao homem; resistência e estabilidade ambiental do patógeno; aerossóis contaminados podem ser dispersados pelo vento por pelo menos 30 km de distância; semelhança do quadro clínico da febre Q com o de outras doenças febris agudas, como a dengue e a influenza; possibilidade de a doença se tornar crônica; desconhecimento entre os profissionais de saúde sobre essa zoonose; o Brasil apresenta um dos maiores efetivos de bovinos do mundo; poucos estudos desenvolvidos no país sobre a febre Q, fica clara a necessidade de realização de mais pesquisas que apresentem informações úteis e de qualidade sobre essa doença em nível estadual e nacional no Brasil.

O fato de a febre Q ser uma doença negligenciada no Brasil indica que muitos pacientes, ao serem atendidos em hospitais ou postos de saúde apresentando um quadro febril agudo, acometidos pela febre Q, possam ter como diagnóstico um resultado inconclusivo ou até mesmo errado, e que o não tratamento específico para a doença pode causar sua cronificação e até mesmo levar o paciente a óbito. Nesse contexto, deve-se considerar também que recursos utilizados e alocados no tratamento de doenças febris agudas inconclusivas e/ou diagnosticadas equivocadamente poderiam estar sendo poupados e mais bem aplicados.

Os estados de Minas Gerais, Rio de Janeiro, São Paulo, Bahia e Pernambuco já apresentaram informações sobre evidências sorológicas em humanos e/ou animais, porém em nível municipal. Sendo assim, este é o primeiro estudo em nível estadual no Brasil para a pesquisa de *C. burnetii* (febre Q), sendo investigada a sua prevalência e soroprevalência em pacientes com suspeita de dengue no estado de Minas Gerais, incluindo a avaliação de seus possíveis fatores associados. Além disso, todos os dados obtidos neste estudo serão disponibilizados aos órgãos competentes a fim de que o conhecimento e a conscientização sobre a febre Q sejam aumentados no Brasil.

4. OBJETIVOS

4.1 OBJETIVO GERAL

Investigar a prevalência de infecção pelo agente da febre Q em casos suspeitos de dengue no estado de Minas Gerais, Brasil, e avaliar os seus possíveis fatores associados.

4.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Investigar a prevalência de anticorpos anti-*Coxiella burnetii* por IFI;
- Verificar e analisar a correlação entre os resultados encontrados pelo método de IFI com os resultados encontrados pelo método de PCR em tempo real;
- Investigar os possíveis fatores associados à presença de anticorpos anti-*Coxiella burnetii* no soro dos pacientes analisados;
- Descrever o perfil epidemiológico dos pacientes que tiveram amostras analisadas neste estudo, assim como dos casos reativos;
- Apresentar a distribuição geográfica, no mapa de Minas Gerais, dos pacientes com amostras não reativas e reativas para a presença de anticorpos anti-*Coxiella burnetii*;
- Comparar o método de ELISA frente ao método padrão ouro de diagnóstico, a Imunofluorescência Indireta, para analisar sua possível utilização como método de triagem e/ou de confirmação no diagnóstico sorológico da febre Q;
- Disponibilizar informações sobre a circulação de *Coxiella burnetii* aos órgãos competentes, bem como uma sugestão de ficha de investigação do Sinan para uma possível inclusão da febre Q como doença de notificação compulsória.

5. MATERIAL E MÉTODOS

A investigação de febre Q foi realizada em amostras de soro de pacientes com suspeita de dengue, independentemente de faixa etária, gênero e etnia, que foram coletadas entre um e dez dias de sintomas, de diferentes municípios do estado de Minas Gerais, enviadas à Fundação Ezequiel Dias (Funed) no período entre janeiro de 2017 e agosto de 2018 para o diagnóstico da dengue e que apresentaram resultado negativo.

Trata-se de um estudo transversal de prevalência. O projeto foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa com Seres Humanos da UFJF, sob Parecer 2.303.238 (ANEXO I). Posteriormente foi submetida ao mesmo Comitê de Ética uma emenda ao projeto, com aprovação a partir do número de Parecer 3.673.989 (ANEXO II). Esse projeto contou com apoio financeiro da Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de Minas Gerais (Fapemig) sob o parecer APQ-04335-17 (ANEXO III).

Foram realizados testes sorológicos para detecção de anticorpos anti-*C. burnetii*, utilizando os métodos de Imunofluorescência Indireta (IFI) e Ensaio de Imunoadsorção Enzimática (ELISA). A soroprevalência foi determinada a partir dos resultados encontrados no método de IFI. Além disso, foi realizado o diagnóstico molecular para detecção de DNA de *C. burnetii* por meio da reação em cadeia da polimerase em tempo real (qPCR). Os três métodos de diagnóstico citados acima foram executados pela Funed. Subsequentemente, foram avaliados a sensibilidade, a especificidade, o valor preditivo positivo, o valor preditivo negativo e a acurácia do método de ELISA frente ao método padrão ouro de diagnóstico da febre Q, a Imunofluorescência Indireta, utilizando apenas uma amostra de soro por paciente.

Não foi possível fazer os testes sorológicos, ELISA e IFI, com amostras pareadas, tendo sido feitos apenas com amostras na fase inicial dos sintomas, pois essas amostras foram enviadas à Funed para realização do diagnóstico da dengue, e como foram negativas não foi solicitada uma nova coleta na fase de convalescência para verificar o aumento ou redução dos títulos de anticorpos.

Em busca da efetividade do instrumento, os resultados encontrados foram comparados a outros estudos que se utilizaram da mesma metodologia. Também foi feita uma análise conjunta entre os resultados encontrados pelo método de IFI, utilizando apenas uma amostra de soro por paciente, e os resultados encontrados pelo método de qPCR.

O estudo se compôs de 437 amostras, sendo 52 coletadas no ano de 2017 e 385 coletadas entre janeiro e agosto de 2018. O cálculo amostral foi realizado por estimação de proporção em amostra de conveniência. Usou-se amostra de demanda disponível, ou seja, amostra de conveniência. A partir dessa amostra de demanda, foi calculado um N para estimar a proporção de positividade. Embora não seja um levantamento completamente probabilístico, trará uma importante contribuição por ser o estudo mais amplo no estado de Minas Gerais sobre o assunto em questão e servirá como base para outros estudos estaduais e mesmo nacionais.

Foram utilizadas como critério de inclusão amostras coletadas entre um e dez dias após o início dos sintomas, com a intenção de atender tanto o diagnóstico sorológico (produção de anticorpos) quanto o diagnóstico molecular (presença de DNA de *C. burnetii*). Foram excluídos os pacientes com suspeita de estar com dengue que tiveram suas amostras de sangue enviadas para diagnóstico na Funed em quantidade insuficiente para realização das análises necessárias ao estudo.

Os resultados encontrados neste estudo foram analisados por meio de estatística descritiva, sintetizando seus dados a partir de percentuais, médias e desvio padrão, com a utilização do *software* Microsoft Office Excel® versão 2016 para Windows (Microsoft Corporation, Redmond, WA, EUA).

5.1 AMOSTRAS

Na Tabela 1, são apresentadas as quantidades de amostras que fizeram parte deste estudo em relação aos municípios de residência dos pacientes.

Tabela 1 – Distribuição das quantidades de amostras por município de residência dos pacientes.

Municípios de Residência dos Pacientes	Quantidade de Amostras
Aguanil	1
Aimorés	4
Alfenas	2
Alvinópolis	2
Andradas	1
Araguari	3
Araújos	2
Arceburgo	2

Municípios de Residência dos Pacientes	Quantidade de Amostras
Arcos	11
Belo Horizonte	34
Belo Vale	9
Betim	2
Bom Despacho	12
Bom Jesus do Galho	1
Bonfim	1
Brumadinho	5
Caeté	2
Campo Belo	3
Campos Gerais	1
Capinópolis	3
Caratinga	1
Carmo da Mata	2
Carmópolis de Minas	2
Cláudio	1
Conceição da Aparecida	2
Conceição das Pedras	1
Contagem	1
Coronel Fabriciano	2
Córrego Fundo	1
Cristina	2
Delta	4
Divinésia	2
Divinópolis	22
Divisa Nova	1
Dores do Indaiá	2
Entre Folhas	1
Esmeraldas	7
Estrela do Indaiá	1
Ferros	2
Formiga	10
Fortaleza de Minas	1
Governador Valadares	8
Grupiara	2
Guanhães	3
Gurinhatã	2
Ibirité	1
Igarapé	4
Ilicínea	1
Inconfidentes	1
Ipatinga	12
Ipiaçu	2

Municípios de Residência dos Pacientes	Quantidade de Amostras
Itabira	4
Itaguara	2
Itamogi	2
Itaú de Minas	3
Itaúna	1
Ituiutaba	9
Jaboticatubas	4
Janaúba	3
João Monlevade	2
Juatuba	2
Juiz de Fora	1
Lagoa da Prata	9
Lassance	3
Leopoldina	1
Lima Duarte	2
Maria da Fé	1
Mariana	1
Mateus Leme	1
Moeda	1
Moema	2
Monte Belo	1
Monte Sião	1
Montes Claros	1
Mutum	1
Nova Serrana	21
Oliveira	1
Ouro Preto	2
Pains	1
Pará de Minas	7
Passos	3
Patrocínio	1
Pedralva	1
Pedro Leopoldo	4
Pequi	1
Perdigão	1
Pimenta	1
Poços de Caldas	4
Resplendor	1
Ribeirão das Neves	1
Rio Acima	1
Rio Piracicaba	2
Rio Pomba	2
Sabará	8

Municípios de Residência dos Pacientes	Quantidade de Amostras
Santa Bárbara	9
Santa Bárbara do Leste	1
Santa Luzia	6
Santa Rita do Sapucaí	1
Santa Vitória	3
Santana da Vargem	3
Santana do Deserto	1
Santo Antônio do Monte	4
Santos Dumont	1
São Gonçalo do Pará	2
São Gonçalo do Sapucaí	1
São João Batista do Glória	1
São José da Barra	1
São José da Lapa	2
São Pedro da União	1
São Sebastião do Paraíso	2
Sarzedo	15
Senador Firmino	1
Sete Lagoas	4
Teófilo Otoni	8
Timóteo	3
Tocantins	1
Três Corações	4
Três Pontas	1
Ubá	5
Uberaba	11
Uberlândia	1
Unai	2
Varginha	10
Várzea da Palma	2
Varzelândia	1
Visconde do Rio Branco	3
Total de Municípios: 126	Total de Amostras: 437

Fonte: o autor.

De acordo com o documento Transforma Minas, Programa de Gestão de Pessoas por Mérito e Competência publicado pela Secretaria de Saúde de Minas Gerais em 2019, as Superintendências Regionais de Saúde (SRSs) têm por finalidade apoiar, implementar e monitorar as políticas e ações de saúde fortalecendo a governança regional do Sistema Estadual de Saúde em suas áreas de abrangência, já as Gerências Regionais de Saúde (GRSs) têm por finalidade

contribuir para uma melhor governança regionalizada do Sistema Estadual de Saúde, apoiando as SRSs às quais se vinculam. No estado de Minas Gerais, existem 28 Regionais de Saúde distribuídas em 18 SRSs e dez GRSs. Cada Regional de Saúde é responsável por exercer sua função em um número determinado de municípios.

Na Tabela 2, são apresentadas as quantidades de amostras que fizeram parte deste estudo em relação às Regionais de Saúde a que os municípios de residência dos pacientes são vinculados.

Tabela 2 – Distribuição das quantidades de amostras por Regionais de Saúde a que os municípios de residência dos pacientes são vinculados.

Regionais de Saúde	Quantidade de Amostras
SRS de Alfenas	10
SRS de Barbacena	0
SRS de Belo Horizonte	117
SRS de Coronel Fabriciano	21
SRS de Diamantina	0
SRS de Divinópolis	120
SRS de Governador Valadares	13
SRS de Juiz de Fora	5
SRS de Montes Claros	4
SRS de Passos	13
SRS de Patos de Minas	0
SRS de Ponte Nova	2
SRS de Pouso Alegre	11
SRS de Sete Lagoas	5
SRS de Teófilo Otoni	8
SRS de Uberaba	15
SRS de Uberlândia	7
SRS de Varginha	22
GRS de Itabira	21
GRS de Ituiutaba	19
GRS de Januária	1
GRS de Leopoldina	1
GRS de Manhumirim	1
GRS de Pedra Azul	0
GRS de Pirapora	5
GRS de São João del-Rei	0
GRS de Ubá	14
GRS de Unaí	2
Total de Amostras: 437	

Fonte: o autor.

Na Figura 1, apresenta-se um mapa do estado de Minas Gerais com a distribuição das quantidades de amostras por Regionais de Saúde a que os municípios de residência dos pacientes são vinculados. O território de cada Regional de Saúde foi identificado no mapa contendo no interior de suas fronteiras a quantidade de amostras entre parênteses com seu nome anterior a essa quantidade. As Regionais com pelo menos uma amostra analisada foram realçadas em azul.

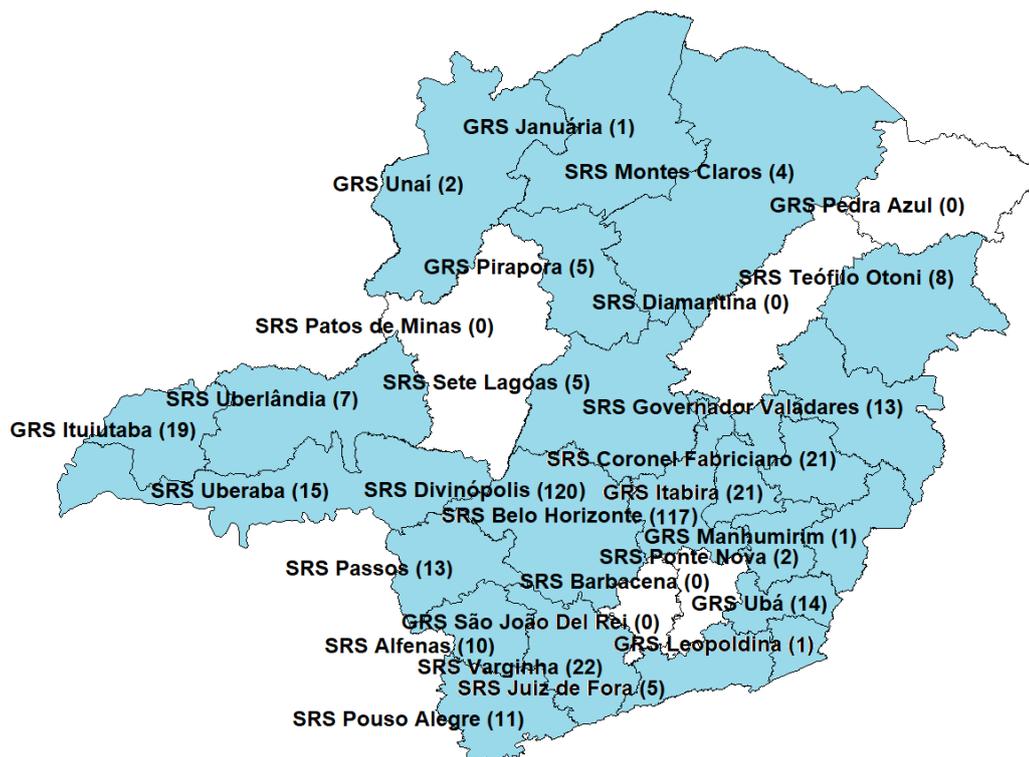


Figura 1 – Distribuição, no mapa de Minas Gerais, das quantidades de amostras por Regionais de Saúde a que os municípios de residência dos pacientes são vinculados.

Fonte: o autor.

Na Tabela 3, são apresentadas as quantidades de amostras que fizeram parte deste estudo em relação aos dias de sintomas dos pacientes até o dia da coleta do sangue.

Tabela 3 – Distribuição das quantidades de amostras em relação aos dias de sintomas dos pacientes até o dia da coleta do sangue.

Dias de Sintomas	Quantidade de Amostras
1 dia	28
2 dias	46

Dias de Sintomas	Quantidade de Amostras
3 dias	54
4 dias	15
5 dias	38
6 dias	77
7 dias	79
8 dias	54
9 dias	26
10 dias	20
Total de Amostras: 437	

Fonte: o autor.

5.2 PCR EM TEMPO REAL

A detecção molecular de *C. burnetii* foi realizada com o auxílio da técnica de Reação em Cadeia da Polimerase em Tempo Real (qPCR), utilizando o método TaqMan, após as etapas de extração de DNA.

A extração de DNA das amostras de soro dos pacientes foi realizada utilizando-se o kit comercial “QIAamp DNA Mini Kit, QIAGEN” e as recomendações do fabricante foram seguidas. Foram pipetados 20 µL de proteinase K para o fundo de um tubo de microcentrífuga de 1,5 mL com posterior adição de 200 µL de amostra. Adicionaram-se 200 µL de tampão AL à amostra, sendo misturada em pulso-vortex por 15 segundos, em seguida foi incubada a 56°C por 10 minutos. Logo após, centrifugou-se brevemente o tubo de microcentrífuga para remover as gotas do interior da tampa. Adicionaram-se 200 µL de etanol (96–100%) à amostra, sendo novamente misturada em pulso-vortex por 15 segundos com posterior centrifugação para remover as gotas do interior da tampa.

Foi aplicada cuidadosamente essa mistura na coluna de centrifugação QIAamp Mini (em um tubo de coleta de 2 mL) sem molhar o aro, sua tampa foi fechada e realizada uma centrifugação a 6.000 x g (8.000 rpm) por 1 minuto. Colocou-se a coluna de centrifugação QIAamp Mini em um tubo limpo de coleta de 2 mL. O tubo que continha o filtrado foi descartado. Foi aberta cuidadosamente a coluna de centrifugação QIAamp Mini e adicionados 500 µL de tampão AW1 sem molhar o aro, fechou-se a tampa e realizou-se uma centrifugação a 6.000 x g (8.000 rpm) por 1 minuto. A coluna de centrifugação QIAamp Mini foi colocada em um tubo de coleta limpo de 2 mL. O tubo de coleta que continha o filtrado foi descartado. Foi

aberta cuidadosamente a coluna de centrifugação QIAamp Mini e adicionados 500 µL de tampão AW2 sem molhar o aro, fechou-se a tampa e realizou-se uma centrifugação em velocidade máxima (20.000 x g; 14.000 rpm) por 3 minutos. A coluna de centrifugação QIAamp Mini foi colocada em um novo tubo de coleta de 2 mL e o tubo de coleta anterior, descartado. Centrifugou-se em velocidade máxima por 1 minuto.

A coluna de centrifugação QIAamp Mini foi colocada em um tubo de microcentrifuga de 1,5 mL limpo e descartado o tubo de coleta que continha o filtrado. A coluna de centrifugação QIAamp Mini foi aberta cuidadosamente e adicionados 200 µL de tampão AE com posterior incubação em temperatura ambiente (15–25°C) por 1 minuto, sendo, em seguida, centrifugada a 6.000 x g (8.000 rpm) por 1 minuto. Os tubos foram retirados da centrífuga, a coluna foi descartada e os tubos contendo o DNA eluído foram armazenados a -20°C até sua utilização.

Em cada bateria de extração, alíquotas de células HeLa sabidamente negativas para a infecção por *C. burnetii* foram incluídas como controle negativo para descartar a possibilidade de contaminação durante essa etapa do diagnóstico. Isolados de *C. burnetii* em células Vero foram submetidos à extração de DNA e utilizados como controles positivos nos testes de qPCR.

Após a extração, o DNA extraído de todas as amostras selecionadas, dos controles negativos e positivos, foi submetido ao ensaio molecular para pesquisa do elemento IS1111 de *C. burnetii*, baseado no método descrito por Schneeberger et al. (2010).

As reações de qPCR tiveram um volume final de 25 µL, contendo 12,5 µL de tampão de 2x contendo CXR (kit GoTaq® Probe qPCR Master Mix, Promega), 900 nM dos iniciadores *forward* (5'-AAAACGGATAAAAAGAGTCTGTGGTT-3') e *reverse* (5'-CCACACAAGCGCGATTCAT-3'), 200 nM de sonda (5' FAM-AAAGCACTCATTGAGCGCCGCG-BHQ 3') (SCHNEEBERGER et al., 2010) e 10 µL de DNA extraído de cada amostra clínica. Para detecção do controle interno, foi utilizado o gene RNaseP humano (*forward* 5'-AGATTTGGACCTGCGAGCG-3'; *reverse* 5'-GAGCGGCTGTCTCCACAAGT-3' e sonda 5' FAM-TTCTGACCTGAAGGCTCTGCGCG-BHQ1 3'). O DNA foi desnaturado inicialmente a 95°C por 2 minutos e amplificado em 95°C por 15 segundos e 60°C por 1 minuto, por 45 ciclos, nos termocicladores em tempo real StepOne Plus e 7500 (Applied). O

diagnóstico foi determinado pela presença ou ausência de curva de amplificação específica para o elemento IS1111 de *C. burnetii*.

O limite de detecção do método de qPCR foi calculado seguindo a metodologia estabelecida pelo Instituto Adolfo Lutz. Uma alíquota de DNA extraído de isolados de *C. burnetii* foi dosada em fluorímetro (Qubit) e diluída em água nuclease-free de forma a alcançar 10 ng/uL. A partir desse material, foi preparada uma diluição seriada (1:10) de oito pontos (10^{-1} a 10^{-8}) para a confecção de uma curva padrão. A construção da curva padrão foi realizada por meio de qPCR e cada ponto foi testado em triplicata, em uma proporção de 23 μ L de mix para PCR e 2 μ L da diluição seriada. O limite de detecção foi estabelecido após a finalização da corrida de qPCR como a maior diluição que ainda apresentou amplificação para *C. burnetii* nas triplicatas.

5.3 IMUNOFLUORESCÊNCIA INDIRETA

O teste de imunofluorescência indireta foi realizado nas amostras de soro dos pacientes para detecção de possíveis anticorpos das classes IgM e IgG anti-*C. burnetii*, utilizando-se lâminas comerciais (SCIMEDX Corporation, Denville, New Jersey, USA), contendo antígenos de fase I e II em cada orifício (Figura 2).

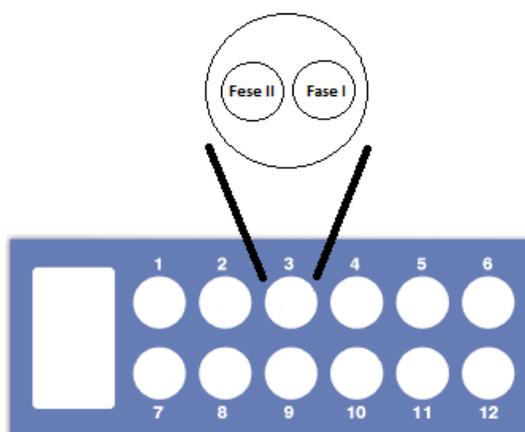


Figura 2 – Figura esquemática da lâmina utilizada para a realização do teste de imunofluorescência indireta. Em cada orifício da lâmina, existem dois microcírculos. O microcírculo do lado esquerdo contém antígenos de fase II e o microcírculo do lado direito contém antígenos de fase I. Teste comercial: SCIMEDX Corporation. Fonte: o autor.

Para realizar a reação de imunofluorescência indireta, uma alíquota do soro

dos pacientes foi diluída 1:16 em solução salina tamponada com fosfato (Phosphate Buffered Saline – PBS), pH entre 7,3 e 7,5. Foram adicionados 25 µL do soro diluído no orifício da lâmina contendo antígeno *C. burnetii* fase I e fase II fixado, além dos controles positivos e negativos. Para cada amostra, foi utilizado um orifício de uma lâmina X para pesquisa do anticorpo IgM onde será adicionado o conjugado anti-IgM e um orifício de uma outra lâmina Y para pesquisa do anticorpo IgG onde será adicionado o conjugado anti-IgG. As lâminas foram incubadas em uma câmara úmida à temperatura de 37°C por 45 minutos para IgM e à temperatura de 37°C por 30 minutos para IgG. Em seguida, as lâminas foram lavadas levemente com PBS e colocadas em um recipiente cheio contendo PBS, sendo misturado com ajuda de um bastão por 20 minutos, com troca após os primeiros 10 minutos. Subsequentemente, foi feita a adição de 25 µL de anticorpo anti-IgM conjugado a Isotiocianato de Fluoresceína (FITC) na lâmina X e 25 µL de anticorpo anti-IgG conjugado a FITC na lâmina Y. As lâminas X e Y foram novamente incubadas em uma câmara úmida à temperatura de 37°C por 45 minutos e à temperatura de 37°C por 30 minutos, respectivamente, com posterior lavagem com PBS, assim como na etapa anterior. Em seguida, o PBS das lâminas foi escoado (sem deixar secar), sendo cobertas imediatamente com lamínula, usando-se glicerol 50-80% em PBS com pH ente 7,5 e 8,9 como meio de montagem. As lâminas foram analisadas em microscópio de fluorescência em um aumento de 400x.

A interpretação dos resultados foi feita de acordo com as orientações do fabricante das lâminas sensibilizadas. Dessa forma, as amostras foram consideradas “reagentes” na presença de fluorescência comparada com a do soro controle positivo, “não reagentes” na ausência de fluorescência em todas as células e “indeterminadas” na presença de pouquíssima fluorescência comparada com o soro controle positivo. Vale destacar que toda amostra “reagente” ou “indeterminada” foi diluída para registro e confirmação do título. Na presença de reatividade na diluição 1:16, as amostras foram submetidas a crescentes diluições para a detecção da maior titulação e assim determinar o seu título final de reatividade.

De acordo com as informações apresentadas no Quadro 1, para que uma amostra fosse considerada positiva para o diagnóstico e doença ativa da febre Q pelo método de IFI, com amostra única na fase dos sintomas, foram utilizadas como ponto de corte as seguintes situações: título de IgG de fase II ≥ 200 e título de IgM de fase II ≥ 50 e/ou título de IgG de fase I ≥ 800 . Já para o cálculo da prevalência de

anticorpos anti-*C. burnetii*, foram consideradas amostras reativas e sugestivas de exposição prévia ao agente causador da febre Q aquelas com título de anticorpos ≥ 16 para pelo menos uma classe de anticorpos investigada, uma vez que esse ponto de corte é muito variável na literatura. Além disso, amostras que foram reativas para pelo menos uma classe de anticorpos anti-*C. burnetii* e que apresentaram título de anticorpos ≥ 16 e abaixo dos pontos de corte descritos no Quadro 1 para se considerar a doença ativa foram consideradas apenas sugestivas de exposição prévia a *C. burnetii*, principalmente se sabendo que, após uma doença aguda, esses anticorpos podem diminuir parcialmente durante meses e ser detectáveis até vários anos após a infecção.

5.4 FATORES ASSOCIADOS À PRESENÇA DE ANTICORPOS ANTI-*Coxiella burnetii* NO SORO DOS PACIENTES ANALISADOS

Como os autores deste estudo não tiveram contato direto com os pacientes, devido ao uso de amostras referentes à demanda recebida pela Funed para a investigação de dengue e respeitando os critérios éticos definidos no projeto que foi submetido ao Comitê de Ética em Pesquisa, não foram realizadas entrevistas com os pacientes. Por conseguinte, a investigação dos fatores associados à presença de anticorpos anti-*C. burnetii* no soro dos pacientes reativos pelo método de IFI foi feita analisando-se individualmente cada município com pelo menos uma amostra reativa em relação ao tipo de animal (rebanho) que apresentou o maior efetivo de cabeças, entre bovino, caprino e ovino, que, segundo a literatura, são os principais animais relacionados com a transmissão de *C. burnetii* aos seres humanos, e assim presumir qual desses animais tem a maior chance de ser o principal fator associado a possível circulação de *C. burnetii* nos municípios em questão.

Além disso, foram elaborados dois *Rankings* incluindo todos os municípios que tiveram pelo menos uma amostra analisada neste estudo. O primeiro *Ranking* foi elaborado a partir do resultado da divisão entre a soma do efetivo de cabeças dos rebanhos de bovino, caprino e ovino de cada município pela sua área territorial (km²) e foi chamado de Parâmetro 1. Já o segundo *Ranking* foi elaborado a partir do resultado da divisão entre a soma do efetivo de cabeças dos rebanhos de bovino, caprino e ovino de cada município por cada mil habitantes de sua população e foi chamado de Parâmetro 2.

Para a análise do principal fator associado à sororreatividade dos pacientes e para a criação dos *Rankings* referentes aos Parâmetros 1 e 2, foram utilizados dados do Efetivo dos Rebanhos de cada município, sendo extraídos dos resultados da Pesquisa da Pecuária Municipal (PPM) do Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE) de 2018 (IBGE, 2020a). Essa PPM tem como objetivo apresentar informações sobre os efetivos das espécies animais criadas e dos produtos da pecuária e aquicultura em todos os municípios do Brasil, sendo considerados, para cada espécie animal ou produto pesquisado, as peculiaridades regionais, os órgãos envolvidos no setor da pecuária, os aspectos zootécnicos (raças e técnicas de criação) e também os recursos existentes em cada município para a realização da coleta. As variáveis investigadas são levantadas em toda a área geográfica no município, ou seja, além dos estabelecimentos agropecuários, também são considerados os estabelecimentos militares, coudelarias particulares ou jôquei-clubes e quaisquer criações particulares mantidas por pessoa física ou jurídica em imóveis das zonas urbana, suburbana ou rural (IBGE, 2020b). Os dados referentes à Área da Unidade Territorial (km²) dos municípios, utilizados no Parâmetro 1 e os dados de População Estimada dos municípios, utilizados no Parâmetro 2 são referentes ao ano de 2019 e foram extraídos do *site* do IBGE (IBGE, 2020c).

Os *Rankings* foram elaborados para que fosse possível avaliar quais dos municípios que tiveram pelo menos uma amostra analisada neste estudo apresentam uma alta concentração de bovinos, caprinos e ovinos em relação a sua área territorial (Parâmetro 1) e em relação ao número de habitantes de sua população (Parâmetro 2). Dessa forma, os primeiros municípios ranqueados nos Parâmetros 1 e 2, ou seja, com altas concentrações de bovinos, caprinos e ovinos em relação aos parâmetros avaliados, foram destacados devido a maior possibilidade de ocorrência de um surto de febre Q em humanos caso ocorra um surto de febre Q nesses animais.

Adicionalmente, os municípios com pelo menos uma amostra reativa pelo método de IFI tiveram suas posições nos *Rankings* comparadas em relação aos dois parâmetros analisados, sendo verificado em qual dos dois parâmetros cada município ficou mais bem ranqueado. Dessa forma, o parâmetro em que os municípios com amostras reativas ficaram mais bem ranqueados foi considerado como aquele com maior possibilidade de estar relacionado com a circulação do agente causador da febre Q nos municípios.

5.5 PERFIL EPIDEMIOLÓGICO DOS PACIENTES

O perfil epidemiológico dos pacientes deste estudo foi traçado a partir de uma análise estatística descritiva de informações como idade, sexo, raça/cor e zona (área) de moradia de cada paciente, utilizando-se o *software* Microsoft Office Excel® versão 2016 para Windows (Microsoft Corporation, Redmond, WA, EUA). Essas informações foram extraídas do Gerenciador de Ambiente Laboratorial (GAL), que é um sistema informatizado desenvolvido para Laboratórios de Saúde Pública aplicado aos exames e ensaios de amostras de origem humana, animal e ambiental, com padrão nacional, e desenvolvido de acordo com os protocolos do Ministério da Saúde. Uma das suas funções é a de gerar consultas e relatórios (específicos e epidemiológicos). Esse sistema foi desenvolvido pela Coordenação Geral de Laboratórios de Saúde Pública (CGLAB), em parceria com Departamento de Informática do Sistema Único de Saúde (DATASUS) e a Secretária de Vigilância em Saúde (SVS). As amostras biológicas enviadas à Funed em sua maioria são cadastradas no sistema GAL.

Dessa forma, foram descritos dois perfis epidemiológicos: o primeiro, referente a todos os pacientes que fizeram parte deste estudo; e o segundo, referente aos pacientes que tiveram amostras reativas pelo método de IFI para pelo menos uma classe de anticorpos anti-*C. burnetii*.

5.6 DISTRIBUIÇÃO GEOGRÁFICA DOS PACIENTES NO MAPA DO ESTADO DE MINAS GERAIS

A distribuição geográfica dos pacientes que fizeram parte deste estudo no mapa de Minas Gerais foi feita utilizando-se técnicas de georreferenciamento a partir do *software* Epi Info™ versão 7 para Windows (Centro de Controle e Prevenção de Doenças, Atlanta, GA, EUA). O local de moradia dos pacientes foi obtido a partir do GAL. Posteriormente, esse local de moradia foi pesquisado no *Google Maps* para obtenção de dados de latitude e longitude necessários para a criação do mapa georreferenciado.

Foram destacadas no mapa a localização dos pacientes com amostras não reativas pelo método de IFI, ou seja, sem exposição prévia ao agente causador da febre Q, e dos pacientes com amostras reativas para pelo menos uma classe de

anticorpos anti-*C. burnetii* pelo método de IFI, ou seja, com exposição prévia a *C. burnetii*.

A distribuição geográfica dos pacientes foi analisada e comparada em relação às 12 mesorregiões em que o estado de Minas Gerais é dividido. Esse sistema de divisão, estabelecido pelo IBGE, tem aplicações importantes na elaboração de políticas públicas e no subsídio ao sistema de decisões quanto à localização de atividades econômicas, sociais e tributárias. Além disso, esse sistema contribui para as atividades de planejamento, estudos e identificação das estruturas espaciais de regiões metropolitanas e outras formas de aglomerações urbanas e rurais. As 12 mesorregiões de Minas Gerais são: Noroeste de Minas, Norte de Minas, Jequitinhonha, Vale do Mucuri, Triângulo Mineiro e Alto Paranaíba, Central Mineira, Metropolitana de Belo Horizonte, Vale do Rio Doce, Oeste de Minas, Sul / Sudoeste de Minas, Campos das Vertentes e Zona da Mata (GOVERNO DO ESTADO DE MINAS GERAIS, 2020). A Figura 3 apresenta a divisão do estado de Minas Gerais referente às 12 mesorregiões estabelecidas pelo IBGE.

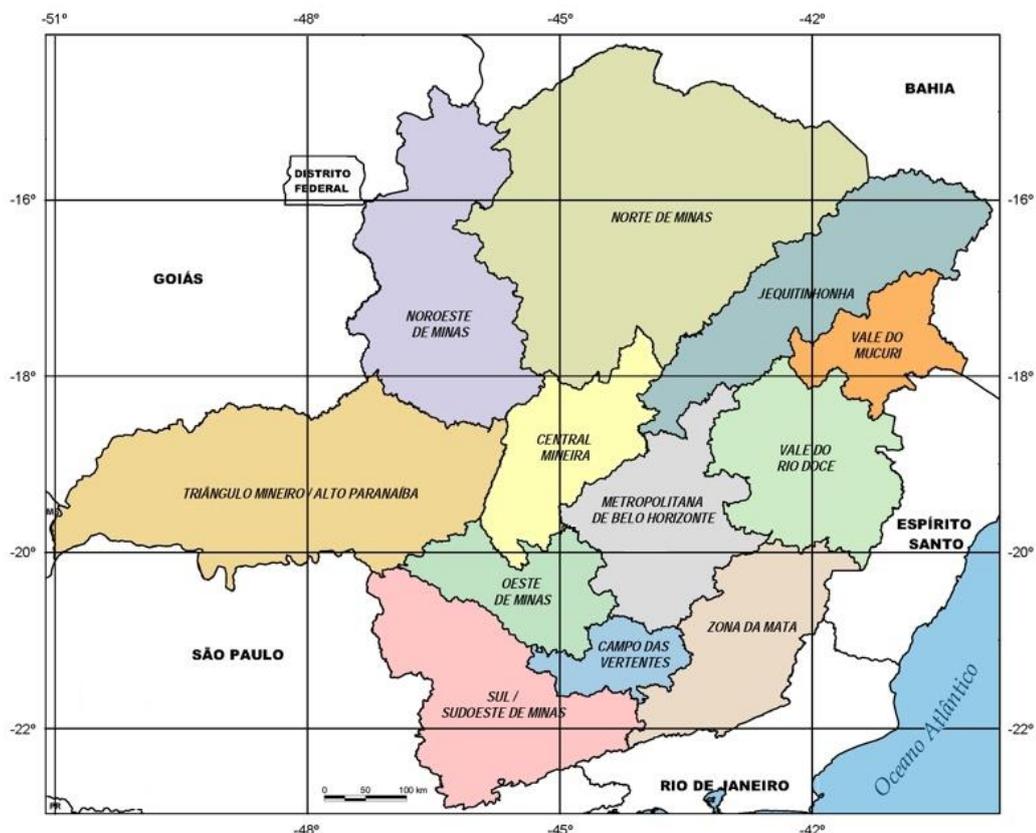


Figura 3 – Divisão do estado de Minas Gerais em 12 mesorregiões estabelecidas pelo IBGE.

Fonte: adaptado de GOVERNO DO ESTADO DE MINAS GERAIS, 2020.

5.7 ELISA

O teste de ELISA foi realizado nas amostras de soro dos pacientes para detecção qualitativa de anticorpos das classes IgM anti-*C. burnetii* de fase II e IgG anti-*C. burnetii* de fase I e fase II utilizando-se, respectivamente, kits comerciais SERION ELISA classic *Coxiella burnetii* Phase II IgM; SERION ELISA classic *Coxiella burnetii* Phase I IgG; SERION ELISA classic *Coxiella burnetii* Phase II IgG. Foi utilizado um equipamento automatizado para a realização do ELISA (Elisys Quattro - HUMAN, Número de Série: 9163940131), sendo seguidas as recomendações do fabricante. Não foi possível investigar a possível presença de anticorpos da classe IgM anti-*C. burnetii* de fase I nas amostras desses pacientes, pois não foi encontrado no mercado kit ELISA para essa classe de anticorpos.

As etapas descritas a seguir foram executadas utilizando o equipamento automatizado, Elisys Quattro, para a realização do ELISA. Os procedimentos de cada etapa foram previamente programados no computador que fica conectado a esse equipamento, sendo seguidas as recomendações dos fabricantes dos kits comerciais.

Inicialmente foi preparado o diluente de amostras (diluente Fr). Ressalta-se que, para a detecção de anticorpos da classe IgM anti-*C. burnetii* de fase II foi adicionado o absorvente de fator reumatoide ao tampão de diluição de amostras, na proporção 200 µL de absorvente de fator reumatoide: 800 µL de tampão de diluição.

Para detecção de anticorpos das classes IgG anti-*C. burnetii* de fase I e IgM anti-*C. burnetii* de fase II as amostras foram diluídas com o diluente Fr (1:101), já para a detecção de anticorpos das classes IgG anti-*C. burnetii* de fase II as amostras foram diluídas com o diluente Fr (1:501). As etapas seguintes foram iguais para todas as classes de anticorpos. Foi adicionada uma alíquota de 100 µL das amostras diluídas ou dos calibradores e controles (prontos para uso) na placa, sendo incubadas por 60 minutos a 37°C em câmara úmida. Posteriormente foi feita lavagem (4x 300 µL) com tampão de lavagem, adição de 100 µL do conjugado, incubação por 30 minutos a 37°C em câmara úmida, novamente lavagem (4x 300 µL) com tampão de lavagem, adição de 100 µL do substrato, incubação por 30 minutos a 37°C em câmara úmida e câmara escura, adição de 100 µL da solução de parada. Após todas essas etapas, foi realizada a leitura da absorção em um comprimento de onda de 405 nm e valor de referência entre 620 nm e 690 nm.

Para que cada amostra fosse classificada como “reagente”, “não reagente” ou “indeterminada”, a Densidade Óptica (DO) de cada amostra foi comparada à DO do soro padrão, segundo a faixa em que esta se localiza, utilizando-se a tabela do certificado de controle de qualidade. As amostras com DO ($\pm 10\%$), frente aos soros padrões, foram consideradas “não reagentes” as com leitura de DO 10% inferiores aos mesmos, as amostras com leitura de DO 10% superiores aos padrões foram consideradas “reagentes” e, finalmente, as amostras com $DO \geq XX$ e $\leq YY$ (no intervalo de $10\% \pm$ de leitura de DO) foram consideradas “indeterminadas”. Para que o ensaio fosse validado, o branco do substrato teve $DO < 0,25$, conforme recomendação do fabricante dos Kits; o controle negativo reproduziu um resultado de teste “não reagente”; a DO média do soro padrão (após subtração do branco) esteve dentro da faixa aceitável de validação e a diferença entre as DOs dos soros padrão não foi maior que 20%.

5.7.1 Sensibilidade, Especificidade, Valor Preditivo Positivo, Valor Preditivo Negativo e Acurácia

A sensibilidade, a especificidade, o valor preditivo positivo (VPP), o valor preditivo negativo (VPN) e a acurácia do método de ELISA para detecção de anticorpos anti-*C. burnetii* em amostras de soro foram realizados frente ao método padrão ouro de diagnóstico, a Imunofluorescência Indireta, para analisar sua possível utilização como método de triagem e/ou de confirmação no diagnóstico sorológico da febre Q.

A sensibilidade, a especificidade, o VPP e o VPN foram calculados a partir do método utilizado por Akobeng (2007), no qual a sensibilidade de um teste é definida como a proporção de pessoas com uma doença que terão um resultado positivo para ela; a especificidade é expressa pela proporção de pessoas sem uma doença e que terão um resultado negativo para ela; o VPP é definido como a proporção de pessoas com um resultado positivo que realmente têm a doença; o VPN é expresso pela proporção de pessoas com um resultado negativo que não têm doença. Já a acurácia de um teste, segundo Nunes et al. (2015), é definida como sendo o número ou a proporção de resultados do teste avaliados que são corretamente classificados (verdadeiros positivos e verdadeiros negativos). Porém, como não foi possível ter amostras pareadas para a realização do diagnóstico sorológico, sendo utilizadas

amostras únicas por paciente, a sensibilidade, a especificidade, o VPP, o VPN e a acurácia foram calculados considerando a reatividade e não reatividade das amostras em uma análise geral e em relação a cada classe de anticorpo investigada.

Dessa forma, a sensibilidade, a especificidade, o VPP, o VPN e a acurácia do método de ELISA para detecção de anticorpos anti-*C. burnetii* foram realizados considerando-se quatro situações: sensibilidade, especificidade, VPP, VPN e acurácia geral; sensibilidade, especificidade, VPP, VPN e acurácia para detecção de IgM anti-*C. burnetii* de fase II; sensibilidade, especificidade, VPP, VPN e acurácia para detecção de IgG anti-*C. burnetii* de fase I; sensibilidade, especificidade, VPP, VPN e acurácia para detecção de IgG anti-*C. burnetii* de fase II.

A sensibilidade, a especificidade, o VPP, o VPN e a acurácia do método de ELISA em uma análise geral foram obtidos considerando pacientes com pelo menos um tipo de anticorpo reativo pelo método de IFI comparado com pacientes com pelo menos um tipo de anticorpo reativo pelo método de ELISA.

A sensibilidade, a especificidade, o VPP, o VPN e a acurácia do método de ELISA para detecção de IgM anti-*C. burnetii* de fase II foram calculados a partir da comparação dos resultados obtidos na detecção de IgM anti-*C. burnetii* de fase II pelo método de ELISA em relação aos encontrados pelo método de IFI.

A sensibilidade, a especificidade, o VPP, o VPN e a acurácia do método de ELISA para detecção de IgG anti-*C. burnetii* de fase I foram calculados a partir da comparação dos resultados obtidos na detecção de IgG anti-*C. burnetii* de fase I pelo método de ELISA em relação aos encontrados pelo método de IFI.

A sensibilidade, a especificidade, o VPP, o VPN e a acurácia do método de ELISA para detecção de IgG anti-*C. burnetii* de fase II foram calculados a partir da comparação dos resultados obtidos na detecção de IgG anti-*C. burnetii* de fase II pelo método de ELISA em relação aos encontrados pelo método de IFI.

Para o cálculo de sensibilidade, especificidade, VPP, VPN e acurácia foram consideradas amostras verdadeiras reativas (VR), amostras verdadeiras não-reativas (VNR), amostras falsas reativas (FR), amostras falsas não-reativas (FNR) do método de ELISA em relação ao método de IFI; amostras reativas (VR + FR) e amostras não-reativas (VNR + FNR) em relação ao método de ELISA; amostras reativas (R) e amostras não-reativas (NR) em relação ao método de IFI; e total de amostras analisadas (T).

Além disso, é importante destacar que, devido à impossibilidade de se investigar nas amostras a presença de anticorpos da classe IgM anti-*C. burnetii* de fase I pelo método de ELISA, os resultados encontrados para a detecção dessa classe de anticorpos pelo método de IFI não foram considerados no cálculo para determinar a sensibilidade, a especificidade, o VPP, o VPN e a acurácia do ELISA.

5.8 SUGESTÃO DE FICHA DE INVESTIGAÇÃO PARA FEBRE Q

A sugestão de ficha de investigação do Sinan para uma possível inclusão da febre Q como doença de notificação compulsória foi feita mantendo todas as informações-padrão que ela apresenta, porém adaptada às características específicas da febre Q.

Dessa forma, um Quadro foi elaborado contendo informações básicas e específicas que fazem parte de uma ficha de investigação do Sinan e que é preenchida pelas unidades assistenciais para cada paciente que apresenta suspeita de alguma doença ou agravo de notificação compulsória. As informações específicas foram elaboradas a partir das características clínicas, epidemiológicas e laboratoriais da febre Q.

6. RESULTADOS

É possível observar na Tabela 1 que as 437 amostras dos pacientes estão distribuídas em um total de 126 municípios diferentes. Os municípios com maior número de amostras analisadas são: Belo Horizonte (34 amostras), Divinópolis (22 amostras), Nova Serrana (21 amostras), Sarzedo (15 amostras), Bom Despacho (12 amostras) e Ipatinga (12 amostras). Vale destacar que o estado de Minas Gerais tem 853 municípios e que os 126 municípios com pelo menos uma amostra analisada correspondem a 14,77% desse total.

Já na Tabela 2, pode-se ressaltar que, das 28 Regionais de Saúde que fazem parte do estado de Minas Gerais, 23 apresentaram pelo menos uma amostra analisada neste estudo, o que representa 82,14% do total.

6.1 PCR EM TEMPO REAL

Todos os controles negativos utilizados apresentaram resultado “não detectável” na qPCR, caracterizado pela ausência de curva de amplificação específica para o elemento IS1111 de *C. burnetii* (Figura 4A), evidenciando que não houve contaminação durante o diagnóstico molecular.

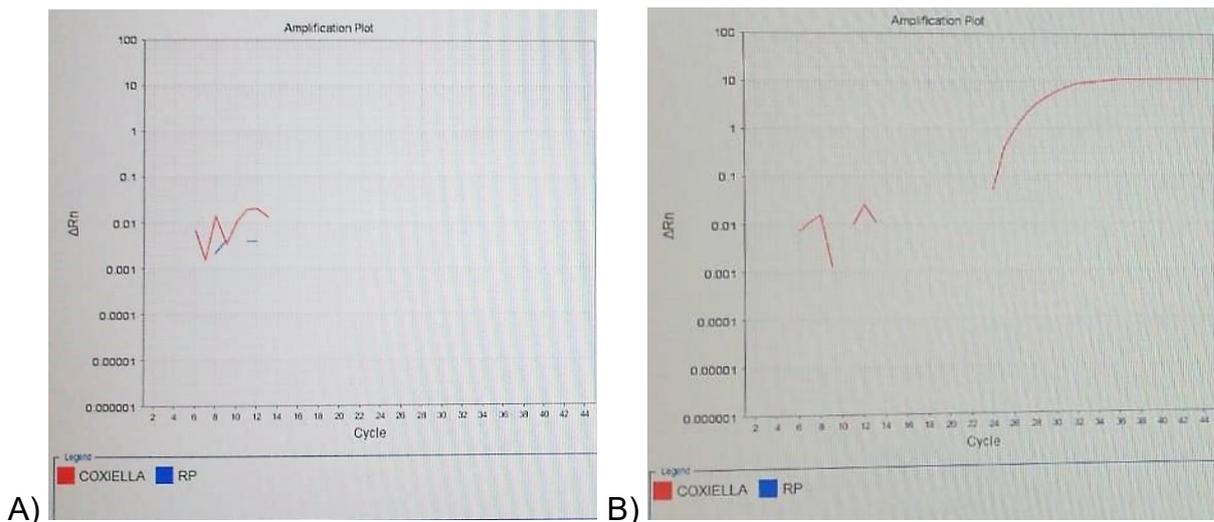


Figura 4 – Plots de amplificação obtidos no diagnóstico molecular de *C. burnetii* por qPCR. A) Controle negativo; B) Controle positivo.

Fonte: o autor.

Além disso, todos os controles positivos utilizados apresentaram resultado

“detectável” para o patógeno, caracterizado pela presença de curva de amplificação específica para o elemento IS1111 de *C. burnetii* (Figura 4B), evidenciando que a técnica utilizada foi capaz de identificar a bactéria.

No que tange às amostras clínicas, das 437 amostras testadas, 403 apresentaram resultado “não detectável” para febre Q, caracterizado pela ausência de curva de amplificação específica para o elemento IS1111 de *C. burnetii* e presença de curva de amplificação específica para o controle endógeno (gene RP humano) (Figura 5A). As demais 34 amostras analisadas não apresentaram curva de amplificação específica, no qPCR, para ambos os alvos pesquisados e, portanto, foram consideradas impróprias para diagnóstico molecular devido à ausência de material genético (Figura 5B).

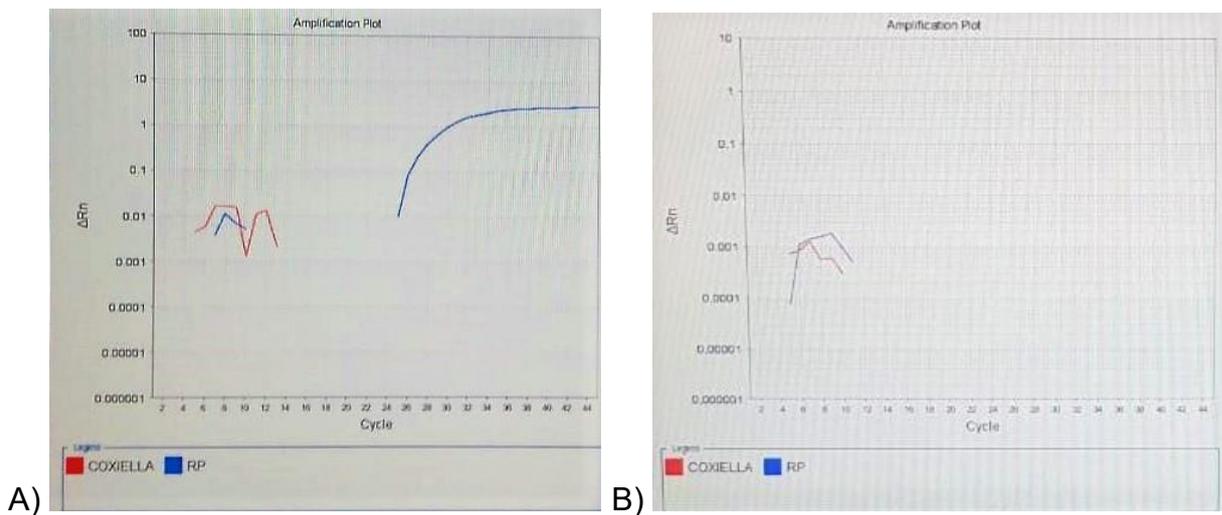


Figura 5 – Plots de amplificação obtidos no diagnóstico molecular de *C. burnetii* por qPCR. A) Amostra com resultado “não detectável”; B) Amostra imprópria para diagnóstico molecular.

Fonte: o autor.

Em relação ao limite de detecção do método de qPCR, a diluição correspondente ao ponto 10^{-6} foi a maior a apresentar amplificação para *C. burnetii* nas triplicatas, contendo, portanto, 20 fg de DNA de *C. burnetii*. Nenhuma amplificação foi observada nas triplicatas referentes aos pontos 10^{-7} e 10^{-8} . A partir do estabelecimento da curva padrão, foram calculados coeficiente de correlação, eficiência e *slope* da amplificação, todos obtendo valores dentro da faixa padronizada pelo protocolo utilizado.

6.2 IMUNOFLUORESCÊNCIA INDIRETA

Entre as 437 amostras analisadas pelo método de IFI, 25 foram reativas para pelo menos uma classe de anticorpos anti-*C. burnetii*, o que representa 5,72% do total analisado.

Na Tabela 4, são apresentados os municípios de residência dos pacientes que tiveram amostras reativas para *C. burnetii*, as Regionais de Saúde responsáveis por esses municípios, os dias de sintomas até a data da coleta do sangue, quais foram os anticorpos reativos, incluindo sua maior diluição reagente (título de anticorpos), quantas amostras foram reativas para cada classe de anticorpos e o total de vezes que os anticorpos foram detectados em relação à variação antigênica de fase I e II.

Entre as 25 amostras reativas pela IFI, apenas uma foi coletada no ano de 2017, o que corresponde a 1,92% do total de 52 amostras coletadas nesse ano, enquanto que as outras 24 amostras foram coletadas no ano de 2018, representando 6,23% em relação ao total de 385 amostras coletadas entre janeiro e agosto de 2018.

Tabela 4 – Amostras reativas para *C. burnetii* pelo método de IFI.

Município/Amostra	Regional de Saúde	Dias de Sintomas	IgM Fase II	IgG Fase II	IgM Fase I	IgG Fase I
Arcos 519/18 D	SRS de Divinópolis	9	Não Reagente	Reagente 1:128	Não Reagente	Não Reagente
Arcos 608/18 D	SRS de Divinópolis	6	Não Reagente	Não Reagente	Reagente 1:16	Não Reagente
Belo Horizonte 653/18 D	SRS de Belo Horizonte	6	Não Reagente	Não Reagente	Reagente 1:16	Reagente 1:16
Belo Vale 225/18 D	SRS de Belo Horizonte	6	Não Reagente	Reagente 1:64	Não Reagente	Não Reagente
Brumadinho 290/18 D	SRS de Belo Horizonte	7	Não Reagente	Reagente 1:64	Não Reagente	Não Reagente
Campos Gerais 211/18 D	SRS de Alfenas	5	Não Reagente	Reagente 1:64	Não Reagente	Não Reagente
Cristina 163/18 D	SRS de Varginha	8	Não Reagente	Não Reagente	Reagente 1:128	Reagente 1:128
Divinópolis 625/18 D	SRS de Divinópolis	5	Reagente 1:128	Reagente 1:128	Reagente 1:128	Reagente 1:128
Divinópolis 661/18 D	SRS de Divinópolis	9	Não Reagente	Reagente 1:16	Não Reagente	Não Reagente
Igarapé 541/18 D	SRS de Belo Horizonte	8	Não Reagente	Não Reagente	Reagente 1:32	Reagente 1:32
Lima Duarte 285/18 D	SRS de Juiz de Fora	6	Não Reagente	Reagente 1:64	Não Reagente	Não Reagente

Município/Amostra	Regional de Saúde	Dias de Sintomas	IgM Fase II	IgG Fase II	IgM Fase I	IgG Fase I	
Mariana 536/18 D	SRS de Belo Horizonte	9	Não Reagente	Não Reagente	Reagente 1:128	Reagente 1:128	
Oliveira 22/18 D	SRS de Divinópolis	10	Reagente 1:64	Reagente 1:64	Não Reagente	Não Reagente	
Pedro Leopoldo 38/18 D	SRS de Belo Horizonte	7	Não Reagente	Não Reagente	Reagente 1:128	Não Reagente	
Pedro Leopoldo 302/18 D	SRS de Belo Horizonte	7	Não Reagente	Não Reagente	Não Reagente	Reagente 1:64	
Rio Piracicaba 371/18 D	GRS de Itabira	7	Reagente 1:64	Não Reagente	Não Reagente	Não Reagente	
Sabará 23/18 D	SRS de Belo Horizonte	7	Reagente 1:64	Não Reagente	Não Reagente	Não Reagente	
Santa Bárbara 204/18 D	GRS de Itabira	6	Não Reagente	Reagente 1:128	Não Reagente	Não Reagente	
Santana do Deserto 579/18 D	SRS de Juiz de Fora	8	Não Reagente	Não Reagente	Reagente 1:64	Reagente 1:128	
São José da Barra 92/18 D	SRS de Passos	9	Não Reagente	Reagente 1:128	Não Reagente	Não Reagente	
Sarzedo 226/18 D	SRS de Belo Horizonte	10	Não Reagente	Reagente 1:128	Não Reagente	Não reagente	
Sarzedo 229/18 D	SRS de Belo Horizonte	6	Reagente 1:64	Não Reagente	Não Reagente	Não Reagente	
Três Corações 1231/17 D	SRS de Varginha	3	Não Reagente	Não Reagente	Reagente 1:128	Reagente 1:64	
Varginha 21/18 D	SRS de Varginha	6	Não Reagente	Reagente 1:64	Não Reagente	Reagente 1:64	
Varginha 595/18 D	SRS de Varginha	9	Não Reagente	Reagente 1:64	Não Reagente	Não Reagente	
Total: 25 amostras reativas (5,72%) de 437 amostras analisadas			5 amostras reativas com anticorpos IgM-II	13 amostras reativas com anticorpos IgG-II	9 amostras reativas com anticorpos IgM-I	9 amostras reativas com anticorpos IgG-I	
				Detecção: 18 vezes Anticorpos de Fase II (Doença Aguda)		Detecção: 18 vezes Anticorpos de Fase I (Doença Crônica)	

Fonte: o autor.

Na Tabela 5, é apresentada a relação entre a quantidade de amostras analisadas e a quantidade de amostras reativas de cada município com pelo menos uma amostra reativa pelo método de IFI, com destaque para os municípios de Campos Gerais, Mariana, Oliveira, Santana do Deserto e São José da Barra, que apresentaram 100,00% de amostras reativas.

Tabela 5 – Relação entre a quantidade de amostras analisadas e a quantidade de amostras reativas de cada município com pelo menos uma amostra reativa pelo método de IFI.

Municípios de Residência dos Pacientes com Amostras Reativas pela IFI	Quantidade de Amostras Analisadas	Quantidade de Amostras Reativas pelo Método de IFI	%
Campos Gerais	1	1	100,00%
Mariana	1	1	100,00%
Oliveira	1	1	100,00%
Santana do Deserto	1	1	100,00%
São José da Barra	1	1	100,00%
Cristina	2	1	50,00%
Lima Duarte	2	1	50,00%
Pedro Leopoldo	4	2	50,00%
Rio Piracicaba	2	1	50,00%
Igarapé	4	1	25,00%
Três Corações	4	1	25,00%
Brumadinho	5	1	20,00%
Varginha	10	2	20,00%
Arcos	11	2	18,18%
Sarzedo	15	2	13,33%
Sabará	8	1	12,50%
Belo Vale	9	1	11,11%
Santa Bárbara	9	1	11,11%
Divinópolis	22	2	9,09%
Belo Horizonte	34	1	2,94%

Fonte: o autor

Na Tabela 6, é apresentada a relação entre a quantidade de amostras analisadas e a quantidade de amostras reativas das Regionais de Saúde responsáveis pelos municípios de residência dos pacientes com pelo menos uma amostra reativa pelo método de IFI, com destaque para a SRS de Juiz de Fora, que apresentou 40,00% de amostras reativas.

Tabela 6 – Relação entre a quantidade de amostras analisadas e a quantidade de amostras reativas das Regionais de Saúde responsáveis pelos municípios de residência dos pacientes com pelo menos uma amostra reativa pelo método de IFI.

Regionais de Saúde com Amostras Reativas pela IFI	Quantidade de Amostras Analisadas	Quantidade de Amostras Reativas pelo Método de IFI	%
SRS de Juiz de Fora	5	2	40,00%
SRS de Varginha	22	4	18,18%

Regionais de Saúde com Amostras Reativas pela IFI	Quantidade de Amostras Analisadas	Quantidade de Amostras Reativas pelo Método de IFI	%
SRS de Alfenas	10	1	10,00%
GRS de Itabira	21	2	9,52%
SRS de Belo Horizonte	117	10	8,55%
SRS de Passos	13	1	7,69%
SRS de Divinópolis	120	5	4,17%

Fonte: o autor

Na Tabela 7, pode-se observar a relação entre a quantidade de amostras analisadas e a quantidade de amostras reativas considerando os dias de sintomas dos pacientes até o dia da coleta do sangue com pelo menos uma amostra reativa pelo método de IFI, com destaque para os pacientes com nove dias de sintomas que apresentaram 19,23% de reatividade.

Tabela 7 – Relação entre a quantidade de amostras analisadas e a quantidade de amostras reativas considerando os dias de sintomas dos pacientes até o dia da coleta do sangue com pelo menos uma amostra reativa pelo método de IFI.

Dias de Sintomas	Quantidade de Amostras Analisadas	Quantidade de Amostras Reativas pelo Método de IFI	%
9 dias	26	5	19,23%
10 dias	20	2	10,00%
6 dias	77	7	9,09%
7 dias	79	5	6,33%
8 dias	54	3	5,55%
5 dias	38	2	5,26%
3 dias	54	1	1,85%

Fonte: o autor

6.3 FATORES ASSOCIADOS À PRESENÇA DE ANTICORPOS ANTI-*Coxiella burnetii* NO SORO DOS PACIENTES ANALISADOS

Na Tabela 8, é apresentado o efetivo dos rebanhos (cabeças) de bovino, caprino e ovino dos municípios com pelo menos uma amostra reativa pelo método de IFI e seus respectivos percentuais individuais em relação à soma dos três rebanhos, com destaque para o rebanho bovino, que foi o mais prevalente em todos os municípios que tiveram amostras reativas.

Tabela 8 – Efetivo dos rebanhos (cabeças) de bovino, caprino e ovino nos municípios com pelo menos uma amostra reativa pelo método de IFI.

Municípios de Residência dos Pacientes com Amostras Reativas pela IFI	Efetivo dos Rebanhos						
	Bovino Caprino Ovino (Cabeças)	Bovino (Cabeças)	% de Bovinos	Caprino (Cabeças)	% de Caprinos	Ovino (Cabeças)	% de Ovinos
Arcos	36.697	36.547	99,59%	50	0,14%	100	0,27%
Belo Horizonte	893	750	83,99%	48	5,37%	95	10,64%
Belo Vale	14.052	14.017	99,75%	0	0	35	0,25%
Brumadinho	15.075	14.755	97,88%	60	0,40%	260	1,72%
Campos Gerais	25.167	24.655	97,96%	32	0,13%	480	1,91%
Cristina	24.345	24.301	99,82%	12	0,05%	32	0,13%
Divinópolis	49.257	48.928	99,33%	130	0,26%	199	0,40%
Igarapé	3.646	3.622	99,34%	0	0	24	0,66%
Lima Duarte	31.553	31.112	98,60%	18	0,06%	423	1,34%
Mariana	14.288	13.970	97,77%	160	1,12%	158	1,11%
Oliveira	42.156	40.547	96,18%	22	0,05%	1.587	3,76%
Pedro Leopoldo	12.645	12.495	98,81%	20	0,16%	130	1,03%
Rio Piracicaba	12.946	12.775	98,68%	47	0,36%	124	0,96%
Sabará	2.394	2.249	93,94%	73	3,05%	72	3,01%
Santa Bárbara	4.539	4.507	99,29%	20	0,44%	12	0,26%
Santana do Deserto	6.261	6.237	99,62%	0	0	24	0,38%
São José da Barra	11.755	11.700	99,53%	55	0,47%	0	0
Sarzedo	908	874	96,25%	9	0,99%	25	2,75%
Três Corações	45.275	45.000	99,39%	95	0,21%	180	0,40%
Varginha	16.947	16.901	99,73%	0	0	46	0,27%

Fonte: o autor.

Na Tabela 9, são apresentados dois *rankings*. O primeiro é referente à soma do efetivo de cabeças dos rebanhos bovino, caprino e ovino de cada município por km² da sua área territorial (Parâmetro 1), com destaque para os municípios de Moema e Araújos, que apresentaram, respectivamente, 100,86 e 97,80 cabeças de animais por km² de área territorial. Já o segundo *ranking* é referente à soma do efetivo de cabeças dos rebanhos bovino, caprino e ovino de cada município por cada mil habitantes de sua população (Parâmetro 2), com destaque para os municípios de Gurinhatã e Estrela do Indaiá, que apresentaram, respectivamente, 30.467,28 e 14.274,00 cabeças de animais por cada mil habitantes.

Tabela 9 – *Ranking* dos municípios com pelo menos uma amostra analisada em relação à soma do efetivo de cabeças dos rebanhos bovino, caprino e ovino de cada município por km² da sua área territorial (Parâmetro 1) e por cada mil habitantes de sua população (Parâmetro 2).

Parâmetro 1			Parâmetro 2		
Municípios de Residência dos Pacientes	Efetivo dos Rebanhos/km ² de Área Territorial	Posição no Ranking	Municípios de Residência dos Pacientes	Efetivo dos Rebanhos/ 1 mil Habitantes	Posição no Ranking
Moema	100,86	1º	Gurinhata	30.467,28	1º
Araújos	97,80	2º	Estrela do Indaiá	14.274,00	2º
Gurinhata	92,91	3º	Santa Vitória	14.063,92	3º
Santa Vitória	92,51	4º	Grupiara	8.092,22	4º
Passos	89,46	5º	Ipiacu	7.912,82	5º
Campo Belo	86,48	6º	Dores do Indaiá	5.547,43	6º
Monte Sião	84,20	7º	Lassance	5.091,06	7º
Arceburgo	83,17	8º	Pains	4.133,41	8º
Pains	81,16	9º	Pequi	3.675,90	9º
Ituiutaba	80,61	10º	São João Batista do Glória	3.505,70	10º
Carmo da Mata	80,40	11º	Ferros	3.440,43	11º
Pequi	79,40	12º	Aguanil	3.414,40	12º
Estrela do Indaiá	78,55	13º	Pimenta	3.171,59	13º
Divisa Nova	78,41	14º	Unaí	3.143,70	14º
Cristina*	78,20	15º	Santo Antônio do Monte	3.114,58	15º
Santo Antônio do Monte	78,14	16º	Resplendor	3.017,88	16º
Carmópolis de Minas	77,83	17º	Aimorés	2.964,04	17º
Inconfidentes	76,26	18º	Fortaleza de Minas	2.943,34	18º
Santa Rita do Sapucaí	73,22	19º	Divisa Nova	2.829,98	19º
Pará de Minas	72,49	20º	São Pedro da União	2.765,19	20º
Arcos*	71,97	21º	Moema	2.719,84	21º
Ipiacu	71,67	22º	Mutum	2.683,16	22º
Bom Despacho	69,92	23º	Araújos	2.589,56	23º
Divinópolis*	69,56	24º	Capinópolis	2.535,09	24º
Cláudio	69,00	25º	Carmo da Mata	2.502,27	25º
Pedralva	68,38	26º	Cristina*	2.376,98	26º
Dores do Indaiá	67,31	27º	Conceição das Pedras	2.219,77	27º
Itaúna	66,52	28º	Ituiutaba	2.000,75	28º
Pimenta	66,19	29º	Lima Duarte*	1.889,63	29º
Capinópolis	66,05	30º	Itaguara	1.867,05	30º

Parâmetro 1			Parâmetro 2		
Municípios de Residência dos Pacientes	Efetivo dos Rebanhos/km ² de Área Territorial	Posição no Ranking	Municípios de Residência dos Pacientes	Efetivo dos Rebanhos/ 1 mil Habitantes	Posição no Ranking
Aguanil	66,00	31°	Belo Vale*	1.821,39	31°
Rio Pomba	65,85	32°	Várzea da Palma	1.725,93	32°
Tocantins	65,58	33°	Conceição da Aparecida	1.724,93	33°
Leopoldina	64,99	34°	Bom Despacho	1.676,81	34°
São Gonçalo do Pará	62,35	35°	Monte Belo	1.649,48	35°
Maria da Fé	61,65	36°	Bom Jesus do Galho	1.640,31	36°
Conceição das Pedras	61,07	37°	Bonfim	1.631,19	37°
Itaguara	60,76	38°	Carmópolis de Minas	1.608,52	38°
Araguari	59,41	39°	São José da Barra*	1.582,95	39°
Fortaleza de Minas	59,35	40°	Santana do Deserto*	1.574,70	40°
Visconde do Rio Branco	58,98	41°	Inconfidentes	1.557,04	41°
São Gonçalo do Sapucaí	58,69	42°	Cláudio	1.520,77	42°
Grupiara	58,15	43°	Araguari	1.382,79	43°
Mutum	57,87	44°	Divinésia	1.368,45	44°
Lagoa da Prata	56,76	45°	São Gonçalo do Pará	1.334,86	45°
Governador Valadares	55,77	46°	Pedralva	1.331,49	46°
Aimorés	55,30	47°	Guanhães	1.305,49	47°
Perdigão	55,17	48°	Alvinópolis	1.304,74	48°
Nova Serrana	54,71	49°	Ilicínea	1.280,48	49°
Três Corações*	54,68	50°	Arceburgo	1.257,52	50°
Uberlândia	53,72	51°	Patrocínio	1.254,33	51°
Formiga	51,85	52°	Perdigão	1.195,38	52°
Córrego Fundo	51,77	53°	São Gonçalo do Sapucaí	1.191,56	53°
Monte Belo	51,55	54°	Leopoldina	1.165,55	54°
Conceição da Aparecida	50,36	55°	Formiga	1.150,66	55°
São Pedro da União	49,39	56°	Passos	1.043,87	56°
Entre Folhas	48,59	57°	Monte Sião	1.031,47	57°
Resplendor	48,53	58°	Oliveira*	1.011,25	58°
São João Batista do Glória	47,69	59°	Varzelândia	1.009,99	59°

Parâmetro 1			Parâmetro 2		
Municípios de Residência dos Pacientes	Efetivo dos Rebanhos/km ² de Área Territorial	Posição no Ranking	Municípios de Residência dos Pacientes	Efetivo dos Rebanhos/ 1 mil Habitantes	Posição no Ranking
Oliveira*	46,98	60°	Moeda	1.001,02	60°
São Sebastião do Paraíso	46,30	61°	Teófilo Otoni	974,08	61°
Esmeraldas	45,25	62°	Janaúba	962,66	62°
Itaú de Minas	44,42	63°	Santana da Vargem	953,94	63°
Mateus Leme	43,92	64°	Rio Pomba	928,03	64°
Santos Dumont	43,29	65°	Arcos*	915,32	65°
Pedro Leopoldo*	43,18	66°	Rio Piracicaba*	902,85	66°
Varginha*	42,86	67°	Maria da Fé	887,41	67°
Teófilo Otoni	42,24	68°	Campos Gerais*	874,64	68°
Ilicínea	42,11	69°	Campo Belo	845,49	69°
Andradas	41,96	70°	Córrego Fundo	826,10	70°
Guanhães	41,67	71°	Entre Folhas	772,63	71°
Bom Jesus do Galho	41,36	72°	Jaboticatubas	714,94	72°
Ubá	41,14	73°	Tocantins	684,49	73°
Divinésia	39,98	74°	Santa Rita do Sapucaí	597,46	74°
Uberaba	39,83	75°	Santos Dumont	593,59	75°
Patrocínio	39,61	76°	Esmeraldas	583,47	76°
Santana da Vargem	39,28	77°	Três Corações*	569,63	77°
Alfenas	38,77	78°	Uberaba	539,84	78°
Belo Vale*	38,40	79°	São Sebastião do Paraíso	531,74	79°
São José da Barra*	38,13	80°	Senador Firmino	485,28	80°
Lima Duarte*	37,18	81°	Itamogi	480,67	81°
Bonfim	37,11	82°	Andradas	479,44	82°
Juiz de Fora	36,86	83°	Lagoa da Prata	478,73	83°
Rio Piracicaba*	34,70	84°	Governador Valadares	466,77	84°
Santana do Deserto*	34,28	85°	Caratinga	446,33	85°
Sete Lagoas	33,40	86°	Mateus Leme	425,82	86°
Alvinópolis	33,09	87°	Pará de Minas	425,23	87°
Igarapé*	32,86	88°	Itaú de Minas	423,08	88°
Campos Gerais*	32,71	89°	Alfenas	412,16	89°
Caratinga	32,65	90°	Brumadinho*	375,91	90°
Moeda	31,74	91°	Itaúna	353,81	91°
Janaúba	31,62	92°	Visconde do Rio Branco	337,21	92°

Parâmetro 1			Parâmetro 2		
Municípios de Residência dos Pacientes	Efetivo dos Rebanhos/km ² de Área Territorial	Posição no Ranking	Municípios de Residência dos Pacientes	Efetivo dos Rebanhos/ 1 mil Habitantes	Posição no Ranking
Unaí	31,40	93°	Três Pontas	321,54	93°
Ferros	31,03	94°	Uberlândia	319,77	94°
Várzea da Palma	30,70	95°	Itabira	292,20	95°
Delta	28,87	96°	Delta	281,69	96°
Poços de Caldas	28,76	97°	Mariana*	235,29	97°
Juatuba	28,31	98°	Montes Claros	225,85	98°
São José da Lapa	28,10	99°	Santa Bárbara do Leste	207,81	99°
Itabira	27,98	100°	Divinópolis*	206,76	100°
Três Pontas	26,45	101°	Pedro Leopoldo*	196,78	101°
Montes Claros	25,75	102°	Caeté	195,40	102°
Betim	25,66	103°	Nova Serrana	150,48	103°
Varzelândia	23,94	104°	Ubá	145,06	104°
Brumadinho*	23,58	105°	Santa Bárbara*	144,90	105°
Senador Firmino	22,77	106°	Ouro Preto	128,58	106°
Santa Luzia	20,76	107°	Varginha*	125,02	107°
Itamogi	20,10	108°	Juatuba	102,09	108°
Ribeirão das Neves	17,72	109°	Poços de Caldas	93,99	109°
João Monlevade	16,48	110°	Rio Acima	93,58	110°
Caeté	16,11	111°	Juiz de Fora	93,02	111°
Santa Bárbara do Leste	15,76	112°	Igarapé*	84,70	112°
Sarzedo*	14,61	113°	Sete Lagoas	74,84	113°
Jaboticatubas	12,92	114°	São José da Lapa	56,68	114°
Ipatinga	12,68	115°	Sarzedo*	27,72	115°
Mariana*	11,96	116°	Santa Luzia	22,28	116°
Lassance	10,35	117°	João Monlevade	20,45	117°
Ibirité	8,84	118°	Betim	20,08	118°
Sabará*	7,92	119°	Sabará*	17,56	119°
Timóteo	7,77	120°	Timóteo	12,49	120°
Ouro Preto	7,67	121°	Coronel Fabriciano	11,21	121°
Contagem	7,29	122°	Ribeirão das Neves	8,21	122°
Santa Bárbara*	6,63	123°	Ipatinga	7,94	123°
Coronel Fabriciano	5,56	124°	Ibirité	3,55	124°
Rio Acima	4,23	125°	Contagem	2,14	125°
Belo Horizonte*	2,70	126°	Belo Horizonte*	0,36	126°

*Municípios com pelo menos uma amostra reativa pelo método de IFI.

Fonte: o autor.

Na Tabela 10, é apresentada a posição no *Ranking*, referente aos Parâmetros 1 e 2, dos municípios com pelo menos uma amostra reativa pelo método de IFI, incluindo a descrição do parâmetro no qual o município ficou mais bem ranqueado com seus respectivos percentuais em relação ao total de municípios com amostras reativas. É possível observar que o Parâmetro 2 apresentou o maior número de municípios mais bem ranqueados (50,00%).

Tabela 10 – Posição no *Ranking*, referente aos Parâmetros 1 e 2, dos municípios com pelo menos uma amostra reativa pelo método de IFI.

Municípios com pelo menos uma Amostra Reativa pelo Método de IFI	Posição no <i>Ranking</i> Parâmetro 1	Posição no <i>Ranking</i> Parâmetro 2	Parâmetro no qual o Município ficou mais bem Ranqueado	Percentual (%) por Parâmetro considerando a melhor Posição no <i>Ranking</i> em relação ao Total de Municípios com Amostras Reativas
Arcos	21°	65°	Parâmetro 1	40,00%
Cristina	15°	26°	Parâmetro 1	
Divinópolis	24°	100°	Parâmetro 1	
Igarapé	88°	112°	Parâmetro 1	
Pedro Leopoldo	66°	101°	Parâmetro 1	
Sarzedo	113°	115°	Parâmetro 1	
Três Corações	50°	77°	Parâmetro 1	
Varginha	67°	107°	Parâmetro 1	
Belo Vale	79°	31°	Parâmetro 2	50,00%
Brumadinho	105°	90°	Parâmetro 2	
Campos Gerais	89°	68°	Parâmetro 2	
Lima Duarte	81°	29°	Parâmetro 2	
Mariana	116°	97°	Parâmetro 2	
Oliveira	60°	58°	Parâmetro 2	
Rio Piracicaba	84°	66°	Parâmetro 2	
Santa Bárbara	123°	105°	Parâmetro 2	
Santana do Deserto	85°	40°	Parâmetro 2	
São José da Barra	80°	39°	Parâmetro 2	
Belo Horizonte	126°	126°	Mesma Posição	10,00%
Sabará	119°	119°	Mesma Posição	

Fonte: o autor.

6.4 PERFIL EPIDEMIOLÓGICO DOS PACIENTES

A Tabela 11 apresenta os resultados da análise estatística descritiva relacionada aos parâmetros idade, sexo, raça/cor e zona (área) de moradia de todos

os pacientes que fizeram parte deste estudo, incluindo as proporções em relação à distribuição dos pacientes que tiveram amostras reativas pelo método de IFI para pelo menos uma classe de anticorpos anti-*C. burnetii*. Também fez parte dessa análise estatística descritiva o número de pacientes sem informações cadastradas em relação a cada parâmetro.

Tabela 11 – Distribuição de todos os pacientes do estudo de acordo com a idade, o sexo, a raça/cor e a zona (área) de moradia, incluindo as proporções em relação à distribuição dos pacientes que tiveram amostras reativas pelo método de IFI para pelo menos uma classe de anticorpos anti-*C. burnetii*.

Parâmetros	Número de Pacientes (N1= 437)	Porcentagem (%) de Pacientes em relação a N1	Número de Pacientes Reativos pela IFI (N2= 25)	Porcentagem (%) de Pacientes Reativos em relação a N2	Porcentagem (%) de Pacientes Reativos pela IFI em relação ao Total de cada Subparâmetro
Idade (Faixa Etária)					
0 - 9	46	10,53%	4	16,00%	8,70%
10 - 19	66	15,10%	2	8,00%	3,03%
20 - 29	97	22,20%	2	8,00%	2,06%
30 - 39	77	17,62%	4	16,00%	5,19%
40 - 49	63	14,42%	5	20,00%	7,94%
50 - 59	52	11,90%	5	20,00%	9,61%
60 - 69	27	6,18%	3	12,00%	11,11%
70 - 79	7	1,60%	0	0	0
80 - 89	0	0	0	0	0
90 - 99	1	0,23%	0	0	0
<i>Não Cadastrada</i>	1	0,23%	0	0	0
Sexo					
Feminino	228	52,17%	15	60,00%	6,58%
Masculino	208	47,60%	10	40,00%	4,81%
<i>Não Cadastrado</i>	1	0,23%	0	0	0
Raça/Cor					
Amarela	14	3,20%	0	0	0
Branca	140	32,04%	7	28,00%	5,00%
Indígena	0	0	0	0	0
Parda	115	26,32%	6	24,00%	5,22%
Preta	21	4,80%	1	4,00%	4,76%
<i>Não Cadastrada</i>	147	33,64%	11	44,00%	7,48%

Parâmetros	Número de Pacientes (N1= 437)	Porcentagem (%) de Pacientes em relação a N1	Número de Pacientes Reativos pela IFI (N2= 25)	Porcentagem (%) de Pacientes Reativos em relação a N2	Porcentagem (%) de Pacientes Reativos pela IFI em relação ao Total de cada Subparâmetro
Zona (Área) de Moradia					
Periurbana	2	0,46%	0	0	0
Rural	40	9,15%	5	20,00%	12,50%
Urbana	385	88,10%	20	80,00%	5,19%
<i>Não Cadastrada</i>	10	2,29%	0	0	0

Fonte: o autor

A faixa etária estratificada de “20 a 29 anos” correspondeu à maior parte dos pacientes que tiveram amostras analisadas no presente estudo, totalizando 97 pacientes (22,20%). Além disso, a idade média dos pacientes foi de $32,36 \pm 17,96$ anos (variação de 4 meses a 94 anos). A maioria dos pacientes são do sexo feminino, totalizando 228 mulheres (52,17%) e 208 homens (47,60%), sendo que um paciente não teve o parâmetro sexo cadastrado. Em relação ao parâmetro raça/cor, a maior parte dos pacientes não tiveram essa informação cadastrada, totalizando 147 pacientes (33,64%), porém, entre os que apresentaram essa informação, prevalece a raça/cor branca, com 140 pacientes (32,04%). Já em relação à zona (área) de moradia dos pacientes, a maioria reside na zona urbana de seus municípios, totalizando 385 pacientes (88,10%).

6.5 DISTRIBUIÇÃO GEOGRÁFICA DOS PACIENTES NO MAPA DO ESTADO DE MINAS GERAIS

Na Figura 6, apresenta-se a distribuição geográfica, no mapa de Minas Gerais, dos pacientes que apresentaram amostras não reativas e amostras reativas para pelo menos uma classe de anticorpos anti-*C. burnetii* pelo método de IFI. Destaca-se que a parte do mapa que apresenta a maior concentração de pacientes reativos é referente à mesorregião Metropolitana de Belo Horizonte.

Além disso, é possível observar, na Figura 6, a representatividade geográfica/amostral dos pacientes que fizeram parte do estudo em relação ao estado de Minas Gerais.

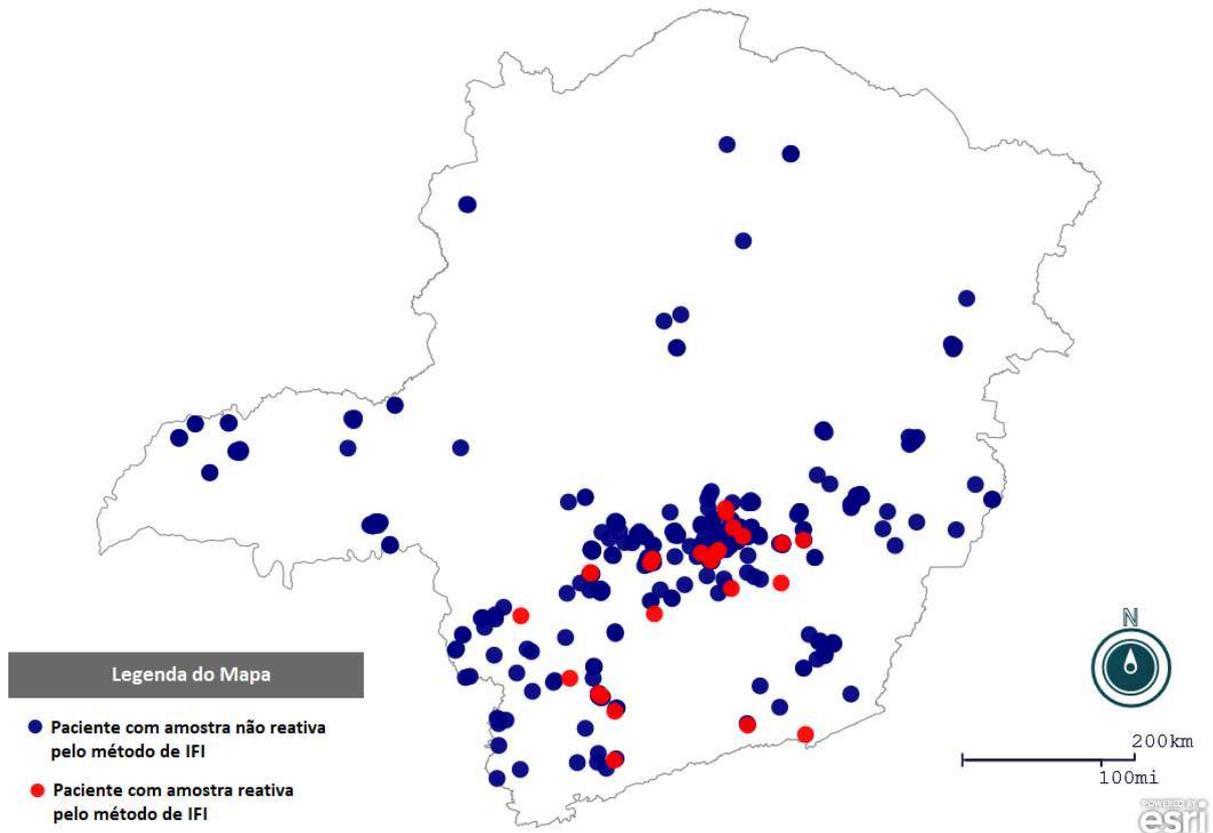


Figura 6 – Distribuição geográfica dos pacientes que apresentaram amostras não reativas e amostras reativas para pelo menos uma classe de anticorpos anti-*C. burnetii* pelo método de IFI.

Fonte: o autor.

Na Tabela 12, é apresentado o nome das mesorregiões das quais os municípios com pelo menos uma amostra reativa pelo método de IFI fazem parte e seus respectivos percentuais em relação ao total de amostras reativas, com destaque para a mesorregião Metropolitana de Belo Horizonte, que concentrou 48,00% dos pacientes reativos.

Tabela 12 – Mesorregiões das quais os municípios com pelo menos uma amostra reativa pelo método de IFI fazem parte.

Municípios com pelo menos uma Amostra Reativa pelo Método de IFI	Total de Amostras Reativas	Mesorregião a que o Município Pertence	Porcentagem (%) de Amostras Reativas por Mesorregião
Belo Horizonte	1	Metropolitana de Belo Horizonte	
Belo Vale	1	Metropolitana de Belo Horizonte	
Brumadinho	1	Metropolitana de Belo Horizonte	
Igarapé	1	Metropolitana de Belo Horizonte	

Municípios com pelo menos uma Amostra Reativa pelo Método de IFI	Total de Amostras Reativas	Mesorregião a que o Município Pertence	Porcentagem (%) de Amostras Reativas por Mesorregião
Mariana	1	Metropolitana de Belo Horizonte	48,00%
Pedro Leopoldo	2	Metropolitana de Belo Horizonte	
Rio Piracicaba	1	Metropolitana de Belo Horizonte	
Sabará	1	Metropolitana de Belo Horizonte	
Santa Bárbara	1	Metropolitana de Belo Horizonte	
Sarzedo	2	Metropolitana de Belo Horizonte	
Campos Gerais	1	Sul / Sudoeste de Minas	24,00%
Cristina	1	Sul / Sudoeste de Minas	
São José da Barra	1	Sul / Sudoeste de Minas	
Três Corações	1	Sul / Sudoeste de Minas	
Varginha	2	Sul / Sudoeste de Minas	20,00%
Arcos	2	Oeste de Minas	
Divinópolis	2	Oeste de Minas	
Oliveira	1	Oeste de Minas	8,00%
Lima Duarte	1	Zona da Mata	
Santana do Deserto	1	Zona da Mata	

Fonte: o autor.

6.6 ELISA

Entre as 437 amostras analisadas pelo método de ELISA nove amostras foram reativas para pelo menos uma classe de anticorpos anti-*C. burnetii* e duas amostras tiveram resultado indeterminado para uma classe de anticorpos, porém, ao comparar esses resultados com os encontrados pelo método de IFI (padrão ouro), considerando como amostra reativa aquela que foi reativa para pelo menos uma classe de anticorpos (exceto IgM de fase I), têm-se três amostras “verdadeiras reativas” e seis amostras “falsas reativas”. Vale destacar que as amostras com resultado indeterminado não foram reativas pelo método de IFI.

Na Tabela 13, são apresentados os municípios de residência dos pacientes que tiveram amostras com resultado reativo e/ou indeterminado para *C. burnetii* pelo método de ELISA, as Regionais de Saúde responsáveis por esses municípios, os dias de sintomas até a data da coleta do sangue e quais foram os anticorpos reativos. Além disso, é possível identificar na Tabela 13 quais foram as amostras “verdadeiras reativas” e quais foram as amostras “falsas reativas”.

Tabela 13 – Amostras reativas para *C. burnetii* pelo método de ELISA.

Município/Amostra	Regional de Saúde	Dias de Sintomas	IgM Fase II	IgG Fase II	IgG Fase I
204/18 D * Santa Bárbara	GRS de Itabira	6	Reagente	Não Reagente	Não Reagente
579/18 D * Santana do Deserto	SRS de Juiz de Fora	8	Reagente	Reagente	Não Reagente
625/18 D * Divinópolis	SRS de Divinópolis	5	Reagente	Reagente	<i>Indeterminado</i>
66/18 D ** Estrela do Indaiá	SRS de Divinópolis	6	Não Reagente	Reagente	Não Reagente
227/18 D ** Sarzedo	SRS de Belo Horizonte	6	Não Reagente	Reagente	Não Reagente
252/18 D ** Brumadinho	SRS de Belo Horizonte	8	Não Reagente	Reagente	Não Reagente
400/18 D ** Juatuba	SRS de Belo Horizonte	5	Reagente	Não Reagente	Não Reagente
581/18 D ** Lagoa da Prata	SRS de Divinópolis	9	Não Reagente	Reagente	Não Reagente
651/18 D ** Santo Antônio do Monte	SRS de Divinópolis	8	Reagente	Reagente	Não Reagente
372/18 D *** Passos	SRS de Passos	7	Não Reagente	<i>Indeterminado</i>	Não Reagente
423/18 D *** Arcos	SRS de Divinópolis	8	Não Reagente	<i>Indeterminado</i>	Não Reagente

* Amostras “Verdadeiras Reativas”

** Amostras “Falsas Reativas”

*** Amostras com resultado Indeterminado

Fonte: o autor.

6.6.1 Sensibilidade, Especificidade, Valor Preditivo Positivo, Valor Preditivo Negativo e Acurácia - Geral

É importante destacar que não foram considerados para essa situação os pacientes que tiveram amostras reativas pelo método de IFI com detecção de apenas anticorpos IgM de fase I. Dessa forma, o número total de amostras reativas pela IFI passa a ser 23 e o número de amostras não reativas 414.

No Quadro 2, apresenta-se a distribuição dos dados para o cálculo de sensibilidade, especificidade, VPP, VPN e acurácia do método de ELISA em uma análise geral.

Quadro 2 – Dados para o cálculo de sensibilidade, especificidade, VPP, VPN e acurácia geral do método de ELISA.

		IFI (Padrão Ouro)		
		Reativo	Não Reativo	
ELISA	Reativo	3 (VR)	6 (FR)	9 (VR + FR)
	Não Reativo	20 (FNR)	408 (VNR)	428 (FNR + VNR)
		23 (R)	414 (NR)	437 (T)

Fonte: o autor

A sensibilidade geral do método de ELISA foi calculada a partir da divisão do número de amostras verdadeiras reativas (VR) pelo número de amostras reativas (R), obtendo-se um resultado de 13,04% de sensibilidade.

A especificidade geral do método de ELISA foi calculada a partir da divisão do número de amostras verdadeiras não-reativas (VNR) pelo número de amostras não-reativas (NR), obtendo-se um resultado de 98,55% de especificidade.

O VPP geral do método de ELISA foi calculado a partir da divisão do número de amostras verdadeiras reativas (VR) pela soma do número de amostras verdadeiras reativas com o número de amostras falsas reativas (VR + FR), obtendo-se um resultado de 33,33% de VPP.

O VPN geral do método de ELISA foi calculado a partir da divisão do número de amostras verdadeiras não-reativas (VNR) pela soma do número de amostras falsas não-reativas com o número de amostras verdadeiras não-reativas (FNR + VNR), obtendo-se um resultado de 95,33% de VPN.

A acurácia geral do método de ELISA foi calculada a partir da divisão da soma do número de amostras verdadeiras reativas (VR) com o número de amostras verdadeiras não-reativas (VNR) pela soma do número de amostras verdadeiras reativas (VR), amostras falsas reativas (FR), amostras falsas não-reativas (FNR) e amostras verdadeiras não-reativas (VNR), obtendo-se um resultado de 94,05% de acurácia.

6.6.2 Sensibilidade, Especificidade, Valor Preditivo Positivo, Valor Preditivo Negativo e Acurácia - IgM anti-*C. burnetii* de fase II

A distribuição dos dados para o cálculo de sensibilidade, especificidade, VPP, VPN e acurácia do método de ELISA para detecção de IgM anti-*C. burnetii* de fase II

é apresentada no Quadro 3.

Quadro 3 – Dados para o cálculo de sensibilidade, especificidade, VPP, VPN e acurácia para detecção de IgM anti-*C. burnetii* de fase II do método de ELISA.

		IFI (Padrão Ouro)		
		Reativo	Não Reativo	
ELISA	Reativo	1 (VR)	4 (FR)	5 (VR + FR)
	Não Reativo	4 (FNR)	428 (VNR)	432 (FNR + VNR)
		5 (R)	432 (NR)	437 (T)

Fonte: o autor

A sensibilidade para detecção de IgM anti-*C. burnetii* de fase II do método de ELISA foi calculada a partir da divisão do número de amostras verdadeiras reativas (VR) pelo número de amostras reativas (R), obtendo-se um resultado de 20,00% de sensibilidade.

A especificidade para detecção de IgM anti-*C. burnetii* de fase II do método de ELISA foi calculada a partir da divisão do número de amostras verdadeiras não-reativas (VNR) pelo número de amostras não-reativas (NR), obtendo-se um resultado de 99,07% de especificidade.

O VPP para detecção de IgM anti-*C. burnetii* de fase II do método de ELISA foi calculado a partir da divisão do número de amostras verdadeiras reativas (VR) pela soma do número de amostras verdadeiras reativas com o número de amostras falsas reativas (VR + FR), obtendo-se um resultado de 20,00% de VPP.

O VPN para detecção de IgM anti-*C. burnetii* de fase II do método de ELISA foi calculado a partir da divisão do número de amostras verdadeiras não-reativas (VNR) pela soma do número de amostras falsas não-reativas com o número de amostras verdadeiras não-reativas (FNR + VNR), obtendo-se um resultado de 99,07% de VPN.

A acurácia para detecção de IgM anti-*C. burnetii* de fase II do método de ELISA foi calculada a partir da divisão da soma do número de amostras verdadeiras reativas (VR) com o número de amostras verdadeiras não-reativas (VNR) pela soma do número de amostras verdadeiras reativas (VR), amostras falsas reativas (FR), amostras falsas não-reativas (FNR) e amostras verdadeiras não-reativas (VNR), obtendo-se um resultado de 98,17% de acurácia.

6.6.3 Sensibilidade, Especificidade, Valor Preditivo Positivo, Valor Preditivo Negativo e Acurácia - IgG anti-*C. burnetii* de fase I

A distribuição dos dados para o cálculo de sensibilidade, especificidade, VPP, VPN e acurácia do método de ELISA para detecção de IgG anti-*C. burnetii* de fase I é apresentada no Quadro 4.

Quadro 4 – Dados para o cálculo de sensibilidade, especificidade, VPP, VPN e acurácia para detecção de IgG anti-*C. burnetii* de fase I do método de ELISA.

		IFI (Padrão Ouro)		
		Reativo	Não Reativo	
ELISA	Reativo	0 (VR)	0 (FR)	0 (VR + FR)
	Não Reativo	9 (FNR)	428 (VNR)	437 (FNR + VNR)
		9 (R)	428 (NR)	437 (T)

Fonte: o autor

A sensibilidade para detecção de IgG anti-*C. burnetii* de fase I do método de ELISA foi calculada a partir da divisão do número de amostras verdadeiras reativas (VR) pelo número de amostras reativas (R), obtendo-se um resultado de 0% de sensibilidade.

A especificidade para detecção de IgG anti-*C. burnetii* de fase I do método de ELISA foi calculada a partir da divisão do número de amostras verdadeiras não-reativas (VNR) pelo número de amostras não-reativas (NR), obtendo-se um resultado de 100,00% de especificidade.

O VPP para detecção de IgG anti-*C. burnetii* de fase I do método de ELISA foi calculado a partir da divisão do número de amostras verdadeiras reativas (VR) pela soma do número de amostras verdadeiras reativas com o número de amostras falsas reativas (VR + FR), obtendo-se um resultado de 0% de VPP.

O VPN para detecção de IgG anti-*C. burnetii* de fase I do método de ELISA foi calculado a partir da divisão do número de amostras verdadeiras não-reativas (VNR) pela soma do número de amostras falsas não-reativas com o número de amostras verdadeiras não-reativas (FNR + VNR), obtendo-se um resultado de 97,94% de VPN.

A acurácia para detecção de IgG anti-*C. burnetii* de fase I do método de ELISA foi calculada a partir da divisão da soma do número de amostras verdadeiras

reativas (VR) com o número de amostras verdadeiras não-reativas (VNR) pela soma do número de amostras verdadeiras reativas (VR), amostras falsas reativas (FR), amostras falsas não-reativas (FNR) e amostras verdadeiras não-reativas (VNR), obtendo-se um resultado de 97,94% de acurácia.

6.6.4 Sensibilidade, Especificidade, Valor Preditivo Positivo, Valor Preditivo Negativo e Acurácia - IgG anti-*C. burnetii* de fase II

A distribuição dos dados para o cálculo de sensibilidade, especificidade, VPP, VPN e acurácia do método de ELISA para detecção de IgG anti-*C. burnetii* de fase II é apresentada no Quadro 5.

Quadro 5 – Dados para o cálculo de sensibilidade, especificidade, VPP, VPN e acurácia para detecção de IgG anti-*C. burnetii* de fase II do método de ELISA.

		IFI (Padrão Ouro)		
		Reativo	Não Reativo	
ELISA	Reativo	1 (VR)	6 (FR)	7 (VR + FR)
	Não Reativo	12 (FNR)	418 (VNR)	430 (FNR + VNR)
		13 (R)	424 (NR)	437 (T)

Fonte: o autor

A sensibilidade para detecção de IgG anti-*C. burnetii* de fase II do método de ELISA foi calculada a partir da divisão do número de amostras verdadeiras reativas (VR) pelo número de amostras reativas (R), obtendo-se um resultado de 7,69% de sensibilidade.

A especificidade para detecção de IgG anti-*C. burnetii* de fase II do método de ELISA foi calculada a partir da divisão do número de amostras verdadeiras não-reativas (VNR) pelo número de amostras não-reativas (NR), obtendo-se um resultado de 98,58% de especificidade.

O VPP para detecção de IgG anti-*C. burnetii* de fase II do método de ELISA foi calculado a partir da divisão do número de amostras verdadeiras reativas (VR) pela soma do número de amostras verdadeiras reativas com o número de amostras falsas reativas (VR + FR), obtendo-se um resultado de 14,29% de VPP.

O VPN para detecção de IgG anti-*C. burnetii* de fase II do método de ELISA foi calculado a partir da divisão do número de amostras verdadeiras não-reativas

(VNR) pela soma do número de amostras falsas não-reativas com o número de amostras verdadeiras não-reativas (FNR + VNR), obtendo-se um resultado de 97,21% de VPN.

A acurácia para detecção de IgG anti-*C. burnetii* de fase II do método de ELISA foi calculada a partir da divisão da soma do número de amostras verdadeiras reativas (VR) com o número de amostras verdadeiras não-reativas (VNR) pela soma do número de amostras verdadeiras reativas (VR), amostras falsas reativas (FR), amostras falsas não-reativas (FNR) e amostras verdadeiras não-reativas (VNR), obtendo-se um resultado de 95,88% de acurácia.

6.7 SUGESTÃO DE FICHA DE INVESTIGAÇÃO PARA FEBRE Q

No Quadro 6, apresenta-se uma sugestão de ficha de investigação para a febre Q com as informações necessárias para a sua inclusão como doença de notificação compulsória pelo Sinan.

Quadro 6 - Sugestão de ficha de investigação para febre Q.

FICHA DE INVESTIGAÇÃO - FEBRE Q
<p><u>CASO SUSPEITO:</u> Indivíduo que apresente febre, cefaleia, mialgia, artralgias, tosse e história de contato com animais de fazenda (bovinos, caprinos e ovinos) e/ou com animais domésticos (cães, gatos e coelhos) e/ou tenha frequentado área sabidamente de transmissão de febre Q até 21 dias antes do início dos sintomas.</p>
DADOS GERAIS
<p>1. Tipo de Notificação: Individual 2. Agravo/doença: Febre Q Código (CID10): A78 3. Data da Notificação: _____ 4. UF: _____ 5. Município de Notificação: _____ Código (IBGE): _____ 6. Unidade de Saúde (ou outra fonte notificadora): _____ Código: _____ 7. Data dos Primeiros Sintomas: _____</p>
NOTIFICAÇÃO INDIVIDUAL

8. Nome do Paciente: _____
9. Data de Nascimento: _____
10. (ou) Idade: _____ 1- Hora; 2- Dia; 3- Mês; 4- Ano (____)
11. Sexo: M- Masculino; F- Feminino; I- Ignorado (____)
12. Gestante: 1- 1º Trimestre; 2- 2º Trimestre; 3- 3º Trimestre; 4- Idade gestacional ignorada; 5- Não; 6- Não se aplica; 9- Ignorado (____)
13. Raça/Cor: 1- Branca; 2- Preta; 3- Amarela; 4- Parda; 5- Indígena; 9- Ignorado (____)
14. Escolaridade: 0- Analfabeto; 1- 1ª a 4ª série incompleta do EF (antigo primário ou 1º grau); 2- 4ª série completa do EF (antigo primário ou 1º grau); 3- 5ª à 8ª série incompleta do EF (antigo ginásio ou 1º grau); 4- Ensino fundamental completo (antigo ginásio ou 1º grau); 5- Ensino médio incompleto (antigo colegial ou 2º grau); 6- Ensino médio completo (antigo colegial ou 2º grau); 7- Educação superior incompleta; 8- Educação superior completa; 9- Ignorado; 10- Não se aplica (____)
15. Número do Cartão SUS: _____
16. Nome da mãe: _____

DADOS DE RESIDÊNCIA

17. UF: _____
18. Município de Residência: _____
Código (IBGE): _____
19. Distrito: _____
20. Bairro: _____
21. Logradouro (rua, avenida, ...): _____
Código: _____
22. Número: _____
23. Complemento (apto., casa, ...): _____
24. Geo campo 1: _____
25. Geo campo 2: _____
26. Ponto de Referência: _____
27. CEP: _____
28. (DDD) Telefone: _____
29. Zona: 1- Urbana; 2- Rural; 3- Periurbana; 9- Ignorado (____)
30. País (se residente fora do Brasil): _____

DADOS COMPLEMENTARES DO CASO

DADOS CLÍNICOS

31. Data da Investigação: _____
32. Ocupação: _____
33. Sinais e Sintomas: 1- Sim; 2- Não; 9- Ignorado
(____) Febre; (____) Cefaleia; (____) Mialgia; (____) Artralgia; (____) Tosse;
(____) Outros: _____

EPIDEMIOLOGIA**Situação/exposição de risco até 21 dias antes do início dos sintomas**

34. Teve contato com animais? 1- Sim; 2- Não; 9- Ignorado

(___) Bovinos; (___) Caprinos; (___) Ovinos; (___) Coelhos; (___) Cães; (___) Gatos;

(___) Outros animais: _____

35. Frequentou ambientes como fazendas, sítios e granjas? 1- Sim; 2- Não; 9- Ignorado (___)

HOSPITALIZAÇÃO

36. Ocorreu Hospitalização? 1- Sim; 2- Não; 9- Ignorado (___)

37. Data da Internação: _____

38. Data da Alta: _____

39. UF: _____

40. Município do Hospital: _____

Código (IBGE): _____

41. Nome do Hospital: _____

Código: _____

DADOS LABORATORIAIS ESPECÍFICOS

42. Diagnóstico laboratorial: 1- Sim; 2- Não; 9- Ignorado (___)

43. Diagnóstico Sorológico (IFI)

Data da Coleta da 1ª Amostra (S1): _____

Data da Coleta da 2ª Amostra (S2): _____

Resultado: 1- Reagente; 2- Não-Reagente; 3- Inconclusivo; 4- Não Realizado

• IgM de Fase I: S1 (___) Títulos de Anticorpos: _____

• IgG de Fase I: S1 (___) Títulos de Anticorpos: _____

• IgM de Fase II: S1 (___) Títulos de Anticorpos: _____

• IgG de Fase II: S1 (___) Títulos de Anticorpos: _____

• IgM de Fase I: S2 (___) Títulos de Anticorpos: _____

• IgG de Fase I: S2 (___) Títulos de Anticorpos: _____

• IgM de Fase II: S2 (___) Títulos de Anticorpos: _____

• IgG de Fase II: S2 (___) Títulos de Anticorpos: _____

44. Diagnóstico Molecular (qPCR)

Data da Coleta: _____

Resultado: 1- Positivo; 2- Negativo; 3- Inconclusivo; 4- Não Realizado (___)

CONCLUSÃO

45. Classificação Final: 1- Confirmado; 2- Descartado (___)

46. Critério de Confirmação/Descarte: 1- Laboratório; 2- Clínico-Epidemiológico; 3- Clínico (___)

47. Se descartado, especificar diagnóstico: _____

Local provável da fonte de infecção

48.O caso é autóctone do município de residência? 1- Sim; 2- Não; 3- Indeterminado (___)

49.UF: _____

50.País: _____

51.Município: _____

Código (IBGE): _____

52.Distrito: _____

53.Bairro: _____

Característica do local provável de infecção

54.Zona: 1- Urbana; 2- Rural; 3- Periurbana; 9- Ignorado (___)

55.Ambiente: 1- Domiciliar; 2- Trabalho; 3- Lazer; 4- Outro; 9- Ignorado (___)

56.Doença relacionada ao trabalho: 1- Sim; 2- Não; 9- Ignorado (___)

57.Evolução: 1- Cura; 2- Óbito por febre Q; 3- Óbito por outra causa; 9- Ignorado (___)

58.Data do óbito: _____

59.Data do encerramento: _____

Observações: _____

INVESTIGADOR

Município/Unidade de Saúde: _____

Código da Unidade de Saúde: _____

Nome: _____

Função: _____

Assinatura: _____

Fonte: o autor.

7. DISCUSSÃO

O presente estudo, pioneiro em termos de abrangência em nível estadual no Brasil para a pesquisa de *C. burnetii* (febre Q), obteve informações relevantes para o setor de saúde pública sobre uma doença negligenciada e que, se não for tratada no início dos sintomas, pode cronificar e até mesmo levar o paciente a óbito.

A análise conjunta dos resultados obtidos pelos métodos de qPCR e de IFI indica que os pacientes não tinham febre Q ativa no momento da coleta do sangue, uma vez que não foi detectado DNA de *C. burnetii* em nenhuma das 437 amostras de soro analisadas e as 25 amostras cujos anticorpos anti-*C. burnetii* foram detectados apresentaram títulos de anticorpos abaixo do ponto de corte necessário para considerar a doença ativa em amostras únicas. Porém, a detecção desses anticorpos nessas amostras revelou que 25 pacientes já foram expostos ao patógeno causador da febre Q. É importante destacar que, das 437 amostras analisadas pelo método de qPCR, 403 apresentaram resultado “não detectável” e 34 foram consideradas impróprias para diagnóstico molecular devido à ausência de material genético. Entre essas 34 amostras, apenas uma (519/18 D) foi reativa para a presença de anticorpos anti-*C. burnetii* (IgG anti-*C. burnetii* de fase II; título de anticorpos = 128). Assim, a inatividade da febre Q nesse paciente foi comprovada apenas pelo resultado do método de IFI, por apresentar um título de anticorpos abaixo do ponto de corte necessário para considerar a doença ativa em amostra única. Dessa forma, a prevalência da febre Q entre os 437 pacientes com suspeita de dengue foi zero e a soroprevalência foi de 5,72%.

É importante reforçar que a metodologia usada neste estudo para a realização da qPCR foi a mesma empregada por Schneeberger et al. (2010), que avaliaram o desempenho da qPCR para detecção de DNA de *C. burnetii* usando amostras de soro de pacientes com febre Q aguda. Os autores detectaram DNA de *C. burnetii* em 98% dos pacientes com febre Q aguda e concluíram que a realização da qPCR em amostras de soro é indispensável para o diagnóstico precoce da febre Q aguda e que o último momento no qual o DNA de *C. burnetii* ainda pôde ser detectado foi com 17 dias após o início da doença.

Ressalta-se que o presente estudo analisou amostras de soro de pacientes com até dez dias de sintomas. Além disso, o limite de detecção do método de qPCR foi de 20 fg (aproximadamente oito cópias do DNA alvo), ou seja, a qPCR

apresentou uma sensibilidade satisfatória, já que foi capaz de detectar *C. burnetii* nas amostras de soro contendo um mínimo de oito cópias do DNA alvo. Essas informações reforçam a precisão dos resultados encontrados a partir do método de qPCR.

Os resultados obtidos pelo método de IFI revelaram uma prevalência de anticorpos anti-*C. burnetii* de 5,72%. Todas as 25 amostras reativas pela IFI tiveram título de anticorpos ≥ 16 e abaixo do ponto de corte necessário para considerar a doença ativa em amostras únicas, sendo consideradas sugestivas de exposição prévia ao agente causador da febre Q. Assim, pode-se concluir que, no momento da coleta do sangue, apesar de os pacientes apresentarem os sintomas característicos da febre Q e da dengue, eles não estavam infectados por nenhum dos patógenos causadores dessas doenças.

Na Tabela 4, é possível destacar três situações, sendo a primeira relacionada a nove pacientes (36,00%) com amostras reativas apenas para classes de anticorpos anti-*C. burnetii* de fase I, amostras 608/18 D, 653/18 D, 163/18 D, 541/18 D, 536/18 D, 38/18 D, 302/18 D, 579/18 D e 1231/17 D, o que indica que eles podem ter desenvolvido a febre Q crônica no passado e que a doença já estava inativa no momento da coleta do sangue. Ressalta-se que os anticorpos anti-*C. burnetii* de fase II devem ter sido reduzidos ao longo do tempo a ponto de não serem mais detectados, sugerindo uma exposição bem tardia. Já a segunda situação, relacionada a 14 pacientes (56,00%) com amostras reativas apenas para classes de anticorpos anti-*C. burnetii* de fase II, amostras 519/18 D, 225/18 D, 290/18 D, 211/18 D, 661/18 D, 285/18 D, 22/18 D, 371/18 D, 23/18 D, 204/18 D, 92/18 D, 226/18 D, 229/18 D, 595/18 D, indicando que eles podem ter desenvolvido a febre Q aguda no passado, sem que ela se tornasse crônica, e que a doença já estava inativa no momento da coleta do sangue. A terceira situação, relacionada a dois pacientes (8,00%) com amostras reativas para as classes de anticorpos anti-*C. burnetii* de fase I e de fase II, amostras 625/18 D e 21/18 D, indicando que eles podem ter desenvolvido a febre Q crônica no passado e que a doença já estava inativa no momento da coleta do sangue. Ressalta-se que a detecção dos anticorpos anti-*C. burnetii* de fase I e de fase II na mesma amostra sugere uma exposição não tão tardia quanto à dos pacientes descritos na primeira situação.

Destaca-se neste estudo que a classe de anticorpos mais vezes detectada pelo método de IFI foi a IgG de fase II sendo reativa em 13 amostras, e que os

anticorpos IgM de fase II foram os que apresentaram menor número de detecções, com cinco amostras reativas. Além disso, os anticorpos de fase II, característicos da doença na fase aguda, foram detectados 18 vezes e os anticorpos de fase I, característicos da doença na fase crônica, também foram detectados 18 vezes, ou seja, os anticorpos característicos da febre Q crônica e aguda foram detectados na mesma proporção (Tabela 4). Isso indica que, no presente estudo, não houve diferença na detecção das variações antigênicas de *C. burnetii*. Esses resultados poderão ser comparados com os de futuros estudos a fim de se verificar se a proporção da detecção de anticorpos referentes à doença aguda e crônica será a mesma ou não.

Entre os municípios com pelo menos uma amostra reativa pelo método de IFI vale destacar Campos Gerais, Mariana, Oliveira, Santana do Deserto e São José da Barra, pois apresentaram 100,00% de amostras reativas em relação ao total de amostras analisadas desses municípios. Os municípios de Cristina, Lima Duarte, Pedro Leopoldo e Rio Piracicaba tiveram 50,00% das suas amostras reativas. Já o município de Belo Horizonte foi o que apresentou o menor percentual de amostras reativas, com 2,94% do seu total (Tabela 5). Ou seja, os municípios com maiores percentuais de reatividade demandam de mais esforços, por parte dos órgãos responsáveis, em relação as medidas de investigação da febre Q.

Na Figura 1, é possível observar a distribuição das amostras no mapa de Minas Gerais referente às Regionais de Saúde do estado, ficando nítido que a maior parte do estado foi representada por pelo menos uma amostra. Destaca-se a SRS de Divinópolis (120 amostras) e a SRS de Belo Horizonte (117 amostras), que tiveram o maior número de amostras analisadas; já a GRS Januária (uma amostra), a GRS Leopoldina (uma amostra) e a GRS Manhumirim (uma amostra) foram as Regionais de Saúde com menor número de amostras analisadas.

Entre as Regionais de Saúde com pelo menos uma amostra reativa pelo método de IFI, vale destacar a SRS de Juiz de Fora, que apresentou 40,00% de amostras reativas em relação ao total de amostras analisadas que faziam parte de municípios de sua responsabilidade. Destaca-se também a SRS de Varginha, com 18,18% de amostras reativas. Ou seja, essas Regionais de Saúde com altos percentuais de amostras reativas devem reforçar o monitoramento diante da febre Q. Já a SRS de Divinópolis foi a que apresentou o menor percentual de amostras reativas, com 4,17% do seu total (Tabela 6).

Outro ponto que precisa ser destacado é o percentual de municípios (20) e Regionais de Saúde (sete) com pelo menos uma amostra reativa pelo método de IFI em relação ao total de municípios (126) e Regionais de Saúde (23) que fizeram parte deste estudo. Ou seja, 15,87% dos municípios e 30,43% das Regionais de Saúde deste estudo tiveram pelo menos uma amostra reativa, demonstrando uma distribuição regional de *C. burnetii*.

Analisando os dias de sintomas até o dia da coleta do sangue dos pacientes com pelo menos uma amostra reativa pelo método de IFI, destacam-se os pacientes com nove dias de sintomas, com 19,23% de amostras reativas em relação ao seu total, seguidos daqueles com dez dias de sintomas (10,00%) e seis dias de sintomas (9,09%). Amostras de pacientes com três dias de sintomas tiveram apenas 1,85% reatividade. Já as amostras de pacientes com um, dois e quatro dias de sintomas não tiveram amostras reativas. Como os resultados das amostras reativas pelo método de IFI deste estudo indicaram uma exposição prévia e não referente ao momento da coleta do sangue, essas informações sobre os dias de sintomas dos pacientes não tiveram uma relação direta com a detecção de anticorpos anti-*C. burnetii*, uma vez que os sintomas que os pacientes apresentaram não eram referentes à infecção por *C. burnetii* e sim por outro patógeno. Dessa forma, os anticorpos produzidos naquele momento eram específicos para combater essa infecção não identificada. Porém, esses resultados foram destacados para que ficassem registrados, possibilitando assim comparações com trabalhos futuros.

Em comparação aos 5,72% de prevalência de anticorpos anti-*C. burnetii* encontrados no presente estudo, pode-se citar o trabalho de Neare et al. (2019), realizado na Estônia, no qual a prevalência de anticorpos para *C. burnetii* foi de 3,9% em um grupo de mil indivíduos. Um estudo realizado na Austrália por Gidding et al. (2020) relatou 5,6% de soroprevalência de febre Q entre 1.785 pacientes. No estudo realizado por Gozalan et al. (2010), na Turquia, foi descrito que 13,5% de 407 participantes eram soropositivos para *C. burnetii*. No Quênia, Njeru et al. (2016) relataram infecções por *C. burnetii* variando de 3 a 35,8% em todas as regiões em que foram feitas investigações e dois episódios de surto de febre Q. Evidências clínicas e sorológicas de infecção sintomática por *C. burnetii* foram identificadas em 2,2% dos 726 pacientes avaliados entre janeiro de 2001 e junho de 2004, no município de Juiz de Fora, Minas Gerais, Brasil, em trabalho realizado por Costa et al. (2006). Lamas et al. (2009) constataram que a soroprevalência para *C. burnetii*,

entre os 125 pacientes HIV-positivos estudados, foi de 3,2%, na cidade do Rio de Janeiro, Brasil, e que a ausência de amplificação de DNA sugeriu inatividade da doença. Já no estudo de Mares-Guia et al. (2016), realizado no município de Itaboraí, Rio de Janeiro, Brasil, dos 272 pacientes com suspeita de dengue internados no período de 2013 a 2014, 10% apresentaram anticorpos anti-*C. burnetii*. É importante considerar, ao comparar os resultados desses e outros estudos sobre a febre Q, que as prevalências estimadas foram baseadas em testes sorológicos e pontos de corte algumas vezes diferentes, o que acaba limitando a comparação entre eles.

Diferentemente de alguns estudos que investigaram a prevalência e/ou a soroprevalência da febre Q em regiões onde ocorreram surtos da doença ou em populações que vivem ou trabalham em áreas relacionadas de forma direta ou indireta aos seus fatores de risco, o presente trabalho fez sua investigação em amostras de pacientes residentes em qualquer município do estado de Minas Gerais que, segundo dados obtidos no *site* do IBGE, apresenta área territorial de 586.521,121 km², com uma população estimada em 21.168.791 pessoas, sendo essas informações referentes ao ano de 2019, e com densidade demográfica de 33,41 hab/km², informação referente ao ano de 2010 (IBGE, 2020c), considerando-se apenas os sintomas típicos da febre Q, relacionados a pacientes que apresentaram suspeita de dengue, cujo número de amostras foi definido pela demanda de amostras enviadas durante um período de 20 meses. Ou seja, as chances de encontrar pessoas doentes ou com uma exposição prévia a *C. burnetii* eram menores se comparadas às desses outros estudos.

Dessa forma, o resultado encontrado é de grande importância, pois se investigou a febre Q em um estado de grande área territorial, sem nenhum relato recente em humanos, anterior à realização do presente estudo, de casos positivos ou de exposição prévia. O fato de terem sido encontrados anticorpos anti-*C. burnetii* em 5,72% dos pacientes investigados demonstra que esse agente apresenta circulação em humanos no estado de Minas Gerais, comprovando que a febre Q é uma doença negligenciada e subnotificada e que necessita ser mais bem estudada e pesquisada no estado, principalmente nos municípios com casos de exposição prévia identificados neste estudo. As Regionais de Saúde responsáveis por esses municípios podem desempenhar um papel importante nesse contexto.

Analisando os dados apresentados na Tabela 8, é possível afirmar que, entre

o efetivo de cabeças de bovino, caprino e ovino, que são os principais animais relacionados com a transmissão de *C. burnetii* aos seres humanos (ANGELAKIS, RAOULT, 2010; ELDIN et al. 2017), os bovinos foram o principal fator associado a possível circulação do patógeno causador da febre Q nos municípios que tiveram pelo menos um paciente com amostra reativa pelo método de IFI. Os bovinos representaram mais de 80% em relação à soma dos efetivos de cabeças de bovino, caprino e ovino desses municípios. Vale destacar o município de Cristina, em que 99,82% desses animais analisados foram bovinos, além disso, de acordo com a Tabela 9, esse município apresentou 78,20 cabeças de bovino, caprino e ovino por km² de área territorial e 2.376,98 cabeças de bovino, caprino e ovino por cada mil habitantes. Ou seja, entre esses municípios com pelo menos uma amostra reativa pelo método de IFI, Cristina foi o que apresentou o maior percentual de bovinos e os maiores valores de cabeças de bovino, caprino e ovino por km² de área territorial e por cada mil habitantes. Além disso, é importante citar que 50,00% das amostras analisadas dos pacientes que são residentes do município de Cristina foram reativas para presença de anticorpos anti-*C. burnetii* pelo método de IFI. Portanto, é um município com grandes chances da ocorrência de um surto de febre Q em humanos e com isso, requer maior atenção de seus governantes.

Ressalta-se que não foi possível analisar, entre os possíveis fatores associados à presença de anticorpos anti-*C. burnetii* no soro dos pacientes analisados no presente estudo, os dados de efetivos de cães, gatos e coelhos, animais que também são citados na literatura como importantes reservatórios de *C. burnetii*, por município, pois eles não foram encontrados ou não existem. Por conseguinte, bovinos, caprinos e ovinos foram o foco desta investigação.

Com base nos resultados apresentados na Tabela 9, os dez municípios mais bem ranqueados em relação ao Parâmetro 1, do primeiro ao décimo colocado, respectivamente, foram: Moema, Araújos, Gurinhatã, Santa Vitória, Passos, Campo Belo, Monte Sião, Arceburgo, Pains, Ituiutaba. Ou seja, foram os dez municípios com maiores concentrações de bovinos, caprinos e ovinos por área territorial. Já os dez municípios mais bem ranqueados em relação ao Parâmetro 2, do primeiro ao décimo colocado, respectivamente, foram: Gurinhatã, Estrela do Indaiá, Santa Vitória, Grupiara, Ipiaçu, Dolores do Indaiá, Lassance, Pains, Pequi, São João Batista do Glória. Ou seja, foram os dez municípios com maiores concentrações de bovinos, caprinos e ovinos por cada mil habitantes. Vale destacar os municípios de Gurinhatã,

Santa Vitória e Pains, que foram os únicos que ficaram entre os dez municípios mais bem ranqueados em relação aos Parâmetros 1 e 2. Consequentemente, quanto melhor a posição dos municípios nos *Rankings* da Tabela 9 relacionados aos Parâmetros 1 e 2 maiores são as chances da ocorrência de um surto de febre Q em humanos caso esses animais desenvolvam a doença.

De acordo com Eldin et al. (2017), estudos revelaram que os países africanos com maiores densidades de ruminantes domésticos (> que 100 por 100 habitantes) apresentaram as maiores taxas de soroprevalência da febre Q. No trabalho de Lange et al. (2015), foi relatado que, geralmente, as áreas afetadas pela febre Q apresentam alta densidade de animais de pecuária. Segundo Mori e Roest (2018), a infecção em animais é comumente subclínica ou assintomática, exceto em animais prenhes, podendo causar aborto e natimorto. Além disso, esses autores destacam que, se vários rebanhos forem afetados simultaneamente em uma ampla área geográfica, poderão ser criadas as condições para tempestades de aborto, aumentando a probabilidade de epidemias humanas. Portanto, os setores responsáveis pela saúde animal e humana desses municípios com alta densidade de bovinos, caprinos e ovinos devem atentar para a possibilidade de um surto de febre Q, a fim de que medidas de prevenção, controle e monitoramento sejam realizadas frente a essa zoonose. Adicionalmente, a realização de estudos que objetivem investigar a soroprevalência da febre Q nos animais desses municípios será de grande importância para a tomada de decisões, uma vez que indicará se o patógeno está circulando entre eles.

Uma alternativa de prevenção contra a febre Q no Brasil, que deve ser considerada pelas autoridades, é a vacinação em rebanhos de animais, principalmente em municípios que apresentam altas concentrações de bovinos, caprinos e ovinos. Essa medida preventiva irá reduzir a contaminação ambiental e consequentemente o risco de transmissão aos seres humanos. Adicionalmente, essa vacinação contra a febre Q terá impactos positivos em termos econômicos na produtividade animal, uma vez que implicará na redução de abortos decorrentes da infecção por *C. burnetii*. Salienta-se que a atividade pecuária no Brasil, e principalmente no estado de Minas Gerais, é de grande importância tanto econômica quanto social para a população.

Os resultados apresentados na Tabela 10 demonstraram que o Parâmetro 2 foi o que apresentou o maior número de municípios com amostras reativas que ficaram

mais bem ranqueados, dez no total (50,00%), enquanto que o Parâmetro 1 apresentou oito municípios (40,00%). Além disso, dois municípios apresentaram a mesma posição no *ranking* em relação aos dois parâmetros, o que representou 10,00% do total de municípios com amostras reativas. Assim, o Parâmetro 2 foi considerado como o que apresenta maiores possibilidades de estar relacionado com a presença do agente causador da febre Q nos municípios.

É importante destacar que *C. burnetii* é um agente causador de aborto em animais (JOHNSON et al., 2019). Desta forma, a ocorrência de muitos abortos simultâneos entre bovinos, caprinos e ovinos deve ser considerada pelas autoridades locais de vigilância em saúde animal e humana como uma suspeita de infecção por *C. burnetii* e conseqüentemente deverão ser realizados testes para a investigação da febre Q nesses animais.

A partir dos resultados apresentados na Tabela 11, considerando os maiores percentuais de reatividade de cada subparâmetro em relação ao seu total analisado, foi possível descrever o perfil epidemiológico dos pacientes que tiveram amostras reativas pelo método de IFI para pelo menos um dos anticorpos anti-*C. burnetii* investigados, ou seja, que tiveram uma exposição prévia ao agente causador da febre Q como sendo do sexo feminino (6,58%), com a faixa etária estratificada prevalente de “60 a 69 anos” (11,11%), com raça/cor parda (5,22%) e com residência em zona rural (12,50%). Esses pacientes apresentaram idade média de $37,44 \pm 20,00$ anos (variação de 2 a 68 anos). É importante destacar, em relação ao parâmetro “zona (área) de moradia”, que 12,50% dos pacientes que residem na zona rural foram reativos frente a apenas 5,19% dos pacientes que residem na zona urbana, ou seja, esse resultado reforça a hipótese de que a febre Q está mais associada a pessoas que vivem em áreas rurais, principalmente pelo fato de serem criados nessas áreas animais como bovinos, caprinos e ovinos, que são os principais reservatórios de *C. burnetii*. Segundo Eldin et al. (2017) e Anderson et al. (2013), morar próximo a ambientes rurais é considerado um fator de risco para infecção humana por *C. burnetii*, o que corrobora o resultado encontrado neste estudo.

De acordo com a Tabela 11, também é possível descrever o perfil dos 25 pacientes reativos a partir de percentuais considerando o seu total (25) como sendo 100%. Dessa forma, foram prevalentes os pacientes do sexo feminino (60,00%), com faixas etárias estratificadas de “40 a 49 anos” (20,00%) e “50 a 59 anos”

(20,00%), com raça/cor branca (28,00%), desconsiderando os 44,00% sem esse dado cadastrado, e com residência em zona urbana (80,00%).

Um ponto importante para ser discutido em relação à Tabela 11 é a ausência de informações no cadastro de alguns pacientes. No presente estudo, 147 (33,64%) pacientes não tiveram raça/cor cadastradas, dez (2,29%) não tiveram a zona (área) de moradia registrada e, para um (0,23%) paciente, não houve registro de sexo nem de idade. Ressalta-se que essas informações são fundamentais para que seja possível entender o perfil populacional de pacientes atingidos por determinadas doenças a fim de que políticas públicas possam ser planejadas com estratégias de atendimento e controle, considerando-se a existência desse perfil. Além disso, a Portaria nº 344, de 1º de fevereiro de 2017, publicada pelo Ministério da Saúde, dispõe sobre o preenchimento do quesito raça/cor nos formulários dos sistemas de informação em saúde (BRASIL, 2017). Essa portaria determina que a coleta do quesito cor e o preenchimento do campo denominado raça/cor sejam obrigatórios aos profissionais atuantes nos serviços de saúde, de forma a respeitar o critério de autodeclaração do usuário de saúde, dentro dos padrões utilizados pelo IBGE e que constam nos formulários dos sistemas de informações da saúde como branca, preta, amarela, parda ou indígena. Assim, essa discussão foi colocada com a intenção de sensibilizar e orientar os gestores municipais sobre a importância do preenchimento das características dos pacientes durante a realização do seu cadastro.

Na Tabela 12, é possível constatar que a distribuição geográfica dos pacientes com amostras reativas para pelo menos uma classe de anticorpos anti-*C. burnetii* se concentra na mesorregião Metropolitana de Belo Horizonte com 12 pacientes reativos (48,00%), seguida pela mesorregião Sul / Sudoeste de Minas com seis pacientes reativos (24,00%), pela mesorregião Oeste de Minas com cinco pacientes reativos (20,00%) e pela mesorregião da Zona da Mata com dois pacientes reativos (8,00%). Na Figura 6, é possível visualizar essa distribuição e concentração dos pacientes com amostras reativas, bem como se pode observar a representatividade amostral do presente estudo em relação ao estado de Minas Gerais, principalmente quando comparada a sua divisão em mesorregiões (Figura 3), cuja maioria apresentou pelo menos uma amostra analisada.

A sensibilidade do método de ELISA para detecção de anticorpos IgM anti-*C. burnetii* de fase II (20,00%), IgG anti-*C. burnetii* de fase I (0%), IgG anti-*C. burnetii* de fase II (7,69%), além de sua análise geral (13,04%), teve resultados relativamente

baixos, o que indica que ele é um método pouco sensível, ou seja, ele tem uma baixa capacidade de identificar corretamente os pacientes que foram infectados pelo agente causador da febre Q. Dessa forma, o método de ELISA não é indicado para ser utilizado como um método de triagem no diagnóstico da febre Q, já que sua baixa sensibilidade pode gerar muitos pacientes falsos negativos, o que impossibilitaria a sua contraprova, já que apenas os pacientes positivos seriam testados novamente, para sua confirmação, utilizando-se o método considerado padrão ouro. Assim, o paciente não iria realizar o tratamento específico para a febre Q podendo desenvolver a doença na sua fase crônica.

A especificidade do método de ELISA para detecção de anticorpos IgM anti-*C. burnetii* de fase II (99,07%), IgG anti-*C. burnetii* de fase I (100,00%), IgG anti-*C. burnetii* de fase II (98,58%), além de sua análise geral (98,55%), teve resultados relativamente altos, o que indica que ele é um método muito específico, ou seja, ele tem uma alta capacidade de identificar corretamente os pacientes que não foram infectados por *C. burnetii*. Adicionalmente, a alta especificidade do ELISA implica uma menor taxa de resultados falsos positivos. Dessa forma, o ELISA é indicado como um método confirmatório caso algum resultado negativo obtido pelo método considerado padrão ouro seja duvidoso.

O VPP do método de ELISA para detecção de anticorpos IgM anti-*C. burnetii* de fase II (20,00%), IgG anti-*C. burnetii* de fase I (0%), IgG anti-*C. burnetii* de fase II (14,29%), além de sua análise geral (33,33%), teve resultados relativamente baixos, ou seja, esses resultados de VPP indicam que o número de pacientes que realmente foram infectados por *C. burnetii* entre os pacientes com resultado reativo pelo método de ELISA foi pequeno.

O VPN do método de ELISA para detecção de anticorpos IgM anti-*C. burnetii* de fase II (99,07%), IgG anti-*C. burnetii* de fase I (97,94%), IgG anti-*C. burnetii* de fase II (97,21%), além de sua análise geral (95,33%), teve resultados relativamente altos, ou seja, esses resultados de VPN indicam que o número de pacientes que realmente não foram infectados por *C. burnetii* entre os pacientes com resultado não-reativo pelo método de ELISA foi elevado.

Segundo Patino e Ferreira (2017), os valores preditivos de um novo teste dependem da prevalência da doença na população, ou seja, eles não são fixos e serão diferentes em populações com maior ou menor prevalência da doença. Em populações cuja prevalência da doença for alta, o VPP aumenta e o VPN diminui.

Assim, os VPPs e VPNs encontrados no presente estudo podem variar dependendo da prevalência de anticorpos anti-*C. burnetii* nas populações de outros estudos.

A acurácia do método de ELISA para detecção de anticorpos IgM anti-*C. burnetii* de fase II (98,17%), IgG anti-*C. burnetii* de fase I (97,94%), IgG anti-*C. burnetii* de fase II (95,88%), além de sua análise geral (94,05%), teve resultados relativamente altos. De acordo Nunes et al. (2015), a acurácia é uma propriedade mensurável que sintetiza a qualidade global de um teste, ou seja, ela fornece o percentual de resultados corretos (verdadeiros positivos e verdadeiros negativos). Dessa forma, a qualidade global do método de ELISA no presente estudo foi alta, principalmente devido ao grande número de amostras verdadeiras não-reativas.

No trabalho de Meekelenkamp et al. (2012), a sensibilidade do teste de ELISA (Virion\Serion, Würzburg, Alemanha) foi de 85,7% e a especificidade de 97,6% para a detecção de anticorpos anti-*C. burnetii* IgM de fase II. Ao comparar esses resultados com os encontrados no presente estudo, considerando a detecção de anticorpos anti-*C. burnetii* IgM de fase II (sensibilidade = 20,00%; especificidade = 99,07%), é possível destacar que os dois estudos apresentaram resultados próximos de especificidade, porém a sensibilidade obtida no presente estudo foi bem inferior. Já no estudo de Kantsø et al. (2012), foram comparados a sensibilidade e a especificidade de dois kits comerciais de ELISA. O kit Panbio obteve 91% de sensibilidade para anticorpos IgG e 29% para anticorpos IgM, já o Kit Vircell obteve 73% de sensibilidade para anticorpos IgG e 15% para anticorpos IgM. No que concerne à especificidade, o kit Panbio obteve 96% para anticorpos IgG e 100% para anticorpos IgM, já o Kit Vircell obteve 94% para anticorpos IgG e 94% para anticorpos IgM.

Ao comparar os resultados de sensibilidade e especificidade dos três trabalhos, é possível concluir que todos obtiveram altos valores de especificidade e que os valores de sensibilidade variaram muito entre eles, o que indica a necessidade de realização de mais estudos sobre esses parâmetros relacionados ao método de ELISA no diagnóstico sorológico da febre Q.

A empresa fabricante dos kits de ELISA que foram utilizados neste projeto divulgou, por meio de um “Flyer”, os valores de sensibilidade e especificidade desses kits. De acordo com essa publicação, as características de desempenho do teste SERION ELISA classic *Coxiella burnetii* Phase II IgG foram determinadas com 77 soros de doadores de sangue e de pacientes com suspeita de febre Q, obtendo

uma sensibilidade de 92,5% e uma especificidade >99%. No teste SERION ELISA classic *Coxiella burnetii* Phase II IgM, foram testados 273 soros de doadores de sangue e pacientes com suspeita de infecção por febre Q em comparação a um teste disponível comercialmente, obtendo uma sensibilidade de 94,4% e uma especificidade >99%. Já as características de desempenho do teste SERION ELISA classic *Coxiella burnetii* Phase I IgG foram avaliadas com 54 amostras de soro de pacientes com suspeita de infecção por febre Q e 105 soros de doadores de sangue em comparação com o teste de fixação do complemento (FC), obtendo uma sensibilidade de 94,2% e uma especificidade de 96,2% (SERION, 2020). Esses resultados divulgados pelo fabricante dos Kits de ELISA em comparação aos obtidos no presente estudo, reforçam a necessidade de realização de mais estudos para a determinação da sensibilidade deste método, pois seus resultados foram discrepantes, porém corroboram entre si, em relação a sua especificidade, pois seus resultados foram próximos, com valores acima de 96%. Por isso, reforça-se a indicação do ELISA como método de confirmação no diagnóstico da febre Q.

É importante destacar que os resultados relatados por Rozental et al. (2020), em que a prevalência de *C. burnetii* em queijos artesanais produzidos em propriedades localizadas na Microrregião do Serro, estado de Minas Gerais, foi de 9,43%, indicam a necessidade de realização de mais estudos para saber a viabilidade desse patógeno nesses queijos e conseqüentemente a possibilidade de infecção a partir do seu consumo. Além disso, a investigação da presença de *C. burnetii* nos animais, principalmente gado de leite, nos funcionários e nas pessoas que moram perto dessas propriedades produtoras de queijos, em que o DNA deste patógeno foi detectado, indicando a possibilidade de sua circulação nessas propriedades, será de grande valia, uma vez que possibilitará o planejamento de medidas de controle e prevenção contra a febre Q. Dessa forma, além de conhecer a soroprevalência da febre Q em humanos e nos animais dessa microrregião produtora de queijos artesanais, será possível verificar se alguma pessoa apresenta a doença ativa, possibilitando assim, o tratamento no início da doença, evitando a sua cronificação. Adicionalmente, o presente estudo não analisou nenhuma amostra de soro de pacientes que moram em municípios que fazem parte da Microrregião do Serro, haja vista que esses municípios não enviaram à Funed nenhuma amostra para a investigação de dengue que atendessem aos critérios de inclusão propostos pelo trabalho. Porém, um ponto em comum entre os dois estudos foi a obtenção de

resultados que indicam a presença de *C. burnetii* no estado de Minas Gerais.

Apesar de o presente estudo não ter diagnosticado a febre Q ativa em pacientes que apresentaram sintomas da dengue, é importante destacar que a febre Q precisa ser mais bem divulgada entre os profissionais de saúde para que ela seja uma opção a ser considerada durante a investigação de doenças febris agudas, pois o fato de se ter encontrado pacientes com exposição prévia a *C. burnetii* já indica sua circulação entre humanos no estado de Minas Gerais. Assim, os pacientes com diagnóstico precoce para a febre Q poderão ser tratados no início da doença, evitando-se sua possível cronificação. Além disso, reforça-se que um erro de diagnóstico no início da doença pode gerar gastos desnecessários de recursos públicos destinados à saúde.

A febre Q é uma doença negligenciada no Brasil; logo, o maior conhecimento sobre essa zoonose provavelmente faria com que os órgãos competentes optassem por sua inclusão na lista de doenças de notificação compulsória em humanos, principalmente por suas características atenderem alguns dos critérios de inclusão apontados no Guia de Vigilância Epidemiológica (BRASIL, 2009), como: potencial de disseminação; transcendência; vulnerabilidade e ocorrência de emergências de saúde pública, epidemias e surtos.

Nesse contexto, ressalta-se uma controvérsia identificada pela não inclusão da febre Q entre as doenças de notificação compulsória em humanos pelo Ministério da Saúde e por sua presença na lista de enfermidades de notificação obrigatória no anexo da Instrução Normativa nº 50, de 24 de setembro de 2013, elaborada pelo Ministério da Agricultura, Pecuária e Abastecimento (BRASIL, 2013c). Esse fato demonstra uma falta de integração entre os dois setores, pois se trata de uma doença zoonótica que deveria ser tratada de forma conjunta. Assim, os resultados deste estudo reforçam a importância da perspectiva de saúde única (One Health) na atuação desses dois setores contra a febre Q, já que foram encontrados pacientes que tiveram exposição prévia a *C. burnetii* e que, entre os principais reservatórios desse patógeno, os bovinos foram o principal fator associado à sua possível circulação nos municípios que apresentaram pacientes reativos.

A ficha de investigação da febre Q criada neste estudo como sugestão para sua inclusão no Sinan pelo Ministério da Saúde (Quadro 6) poderá contribuir para que essa zoonose deixe de ser negligenciada no Brasil, além de possibilitar que dados epidemiológicos sobre a mesma sejam mais bem esclarecidos, uma vez que

esse sistema permite que todos os profissionais de saúde tenham acesso a suas informações e as tornem disponíveis para a comunidade, auxiliando no planejamento da saúde e na definição de prioridades de intervenção, além da avaliação de seus impactos.

7.1 CONSIDERAÇÕES FINAIS

A febre Q é uma doença com alta infectividade, seu quadro clínico é semelhante ao de outras doenças febris agudas, ela pode se tornar crônica e levar o paciente a óbito, seu patógeno apresenta resistência e estabilidade ambiental, seus principais reservatórios são animais da pecuária (bovinos, caprinos e ovinos) e sua transmissão ocorre principalmente pela inalação de aerossóis contaminados que podem ser dispersados pelo vento por pelo menos 30 km de distância. Ou seja, a febre Q não pode ser negligenciada no Brasil e no mundo.

A inclusão da febre Q como uma doença de notificação compulsória em humanos no Brasil será um passo importante para que ela deixe de ser negligenciada e subnotificada. Adicionalmente, é de grande relevância, no contexto da saúde pública, considerar a febre Q como uma opção durante investigações de doenças febris agudas, evitando, assim, possíveis erros de diagnósticos e, conseqüentemente, gastos desnecessários de recursos públicos destinados à saúde.

A realização de estudos epidemiológicos para a investigação da soroprevalência da febre Q em humanos e animais no Brasil fornecerá informações importantes sobre essa zoonose, tanto para o setor de saúde humana quanto para o setor de saúde animal, a fim de que, juntos, numa perspectiva de saúde única (One Health), possam tomar decisões que reduzam os prejuízos causados por essa doença.

8. CONCLUSÃO

A prevalência de anticorpos anti-*C. burnetii* (5,72%) encontrada no presente estudo indica que o agente causador da febre Q apresenta circulação em humanos no estado de Minas Gerais, reforçando a necessidade de uma maior divulgação e conscientização sobre a ocorrência dessa zoonose no Brasil por parte dos órgãos competentes, dos profissionais de saúde e da população em geral para que juntos possam colaborar com medidas de controle e prevenção a essa doença.

Entre os principais animais relacionados com a transmissão de *C. burnetii* aos seres humanos, os bovinos foram o principal fator associado a possível circulação do patógeno causador da febre Q nos municípios que tiveram pelo menos um paciente com amostra reativa pelo método de IFI, representando mais de 80% em relação à soma dos efetivos de cabeças de bovino, caprino e ovino desses municípios. Ressalta-se a necessidade de realização de estudos de soroprevalência da febre Q nos animais desses municípios, a fim de saber se eles são potenciais reservatórios de *C. burnetii* e, assim, poder auxiliar na tomada de decisões pelos setores de saúde humana e animal no enfrentamento dessa zoonose.

Os municípios que apresentam grandes concentrações de bovinos, caprinos e ovinos por área territorial e/ou por cada mil habitantes devem atentar para a possibilidade da ocorrência de surto de febre Q em humanos caso esses animais desenvolvam a doença e, dessa forma, reforçar as medidas de monitoramento e prevenção.

O perfil epidemiológico dos pacientes que tiveram amostras reativas pelo método de IFI para pelo menos um dos anticorpos anti-*C. burnetii* investigados demonstrou que residir na zona rural aumenta as chances de exposição ao agente causador da febre Q, corroborando com os resultados de outros estudos.

A distribuição geográfica dos pacientes no mapa de Minas Gerais evidencia a representatividade amostral deste estudo no estado e indica que a circulação do patógeno causador da febre Q se concentra na mesorregião Metropolitana de Belo Horizonte. As Regionais de Saúde do estado podem desempenhar um papel importante na implementação de políticas e ações de saúde relacionadas à febre Q. Os 20 municípios, descritos no presente estudo, que apresentaram pacientes com exposição prévia a *C. burnetii*, necessitam de uma maior agilidade nesse contexto.

A análise do método de ELISA frente ao método padrão ouro de diagnóstico

da febre Q, a Imunofluorescência Indireta, demonstrou que ele não deve ser indicado como método de triagem no diagnóstico sorológico da febre Q, devido aos baixos valores de sensibilidade encontrados, porém, pode ser utilizado como método confirmatório caso algum resultado negativo obtido por outro método seja duvidoso, tendo em vista os altos valores de especificidade encontrados. Ressalta-se a importância de realização de mais estudos para verificar a sensibilidade do método, uma vez que esses valores têm variado entre os estudos já realizados.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

AKAMINE, C. M.; PEREZ, M. L.; LEE, J. H.; ING, M. B. Q Fever in Southern California: a Case Series of 20 Patients from a VA Medical Center. *The American Journal of Tropical Medicine and Hygiene*, v. 101, n. 1, p. 33-39, 2019.

AKOBENG, A. K. Understanding diagnostic tests 1: sensitivity, specificity and predictive values. *Acta Paediatrica*, v. 96, n. 3, p. 338-341, 2007.

ALENDE-CASTRO, V.; MACÍA-RODRÍGUEZ, C.; NOVO-VELEIRO, I.; GARCÍA-FERNÁNDEZ, X.; TREVIÑO-CASTELLANO, M.; RODRÍGUEZ-FERNÁNDEZ, S.; GONZÁLEZ-QUINTELA, A. Q fever in Spain: Description of a new series, and systematic review. *PLOS Neglected Tropical Diseases*, v. 12, n. 3, p. 1-15, 2018.

ALVES, J.; ALMEIDA, F.; DURO, R.; FERRAZ, R.; SILVA, S.; SOBRINHO-SIMÕES, J.; SARMENTO, A. Presentation and diagnosis of acute Q fever in Portugal — A case series. *IDCases*, v. 7, p. 34-37, 2017.

AMIT, S.; SHINAR, S.; HALUTZ, O.; ATIYA-NASAGI, Y.; GILADI, M. Suspected person-to-person transmission of Q fever among hospitalized pregnant women. *Clinical Infectious Diseases*, v. 58, n. 11, p. 146-147. 2014.

ANDERSON, A.; BIJLMER, H.; FOURNIER, P. E.; GRAVES, S.; HARTZELL, J.; KERSH, G. J.; LIMONARD, G.; MARRIE, T. J.; MASSUNG, R. F.; MCQUISTON, J. H.; NICHOLSON, W. L.; PADDOCK, C. D.; SEXTON, D. J. Diagnosis and Management of Q Fever - United States, 2013: Recommendations from CDC and the Q Fever Working Group. *Morbidity and Mortality Weekly Report*, v. 62, n. 3, p. 1-30, 2013.

ANGELAKIS, E.; RAOULT, D. Review Q fever. *Veterinary Microbiology*, v. 140, n. 3-4, p. 297-309, 2010.

ANGELAKIS, E.; RAOULT, D. Emergence of q Fever. *Iranian Journal of Public Health*, v. 40, n. 3, p. 1-18, 2011.

ANGELAKIS, E.; KHALIL, J. B.; BIDEAU, M. L.; PERREAL, C.; SCOLA, B. L.; RAOULT, D. Hydroxychloroquine susceptibility determination of *Coxiella burnetii* in human embryonic lung (HEL) fibroblast cells. *International Journal of Antimicrobial Agents*, v. 50, n. 1, p. 106-109, 2017.

ARAÚJO, M. M. P.; SILVA, C. G. A importância do sistema de informação de agravos de notificação - SINAN para a vigilância epidemiológica do Piauí. *Revista Interdisciplinar Ciências e Saúde*, v. 2, n. 3, p. 25-29, 2015.

ARRICAU-BOUVERY, N.; RODOLAKIS, A. Is Q fever an emerging or reemerging zoonosis?. *Veterinary Research*, v. 36, n. 3, p. 327-349, 2005.

BARANDIKA, J. F.; ALVAREZ-ALONSO, R.; JADO, I.; HURTADO, A.; GARCÍA-PÉREZ, A. L. Viable *Coxiella burnetii* in hard cheeses made with unpasteurized milk. *International Journal of Food Microbiology*, v. 303, p. 42-45, 2019.

BIELAWSKA-DRÓZD, A.; CIEŚLIK, P.; MIRSKI, T.; BARTOSZCZE, M.; KNAP, J. P.; GAWEŁ J.; ŻAKOWSKA D. Q fever – selected issues. *Annals of Agricultural and Environmental Medicine*, v. 20, n. 2, p. 222-232, 2013.

BOND, K. A.; FRANKLIN, L. J.; SUTTON, B.; FIRESTONE, S. M. Q-Vax Q Fever Vaccine Failures, Victoria, Australia 1994-2013. *Vaccine*, v. 35, n. 51, p. 7084-7087, 2017.

BORAWSKI, K.; DUNAJ, J.; PANCEWICZ, S.; KRÓL, M.; CZUPRYNA, P.; MONIUSZKO-MALINOWSKA, A. *Coxiella burnetii* and Q fever - a review. *Przegląd epidemiologiczny*, v. 74, n. 1, p. 43-48, 2020.

BOSNJAK, E.; HVASS, A. M. S. W.; VILLUMSEN, S.; NIELSEN, H. Emerging evidence for Q fever in humans in Denmark: role of contact with dairy cattle. *Clinical Microbiology and Infection*, v. 16, n. 8, p. 1285-1288, 2010.

BRANDÃO, H.; VALLE, L. A. R.; CHRISTÓVÃO, D. A. Investigações sobre a febre Q em São Paulo. Estudo sorológico em operários de um frigorífico. *Arquivos da*

Faculdade de Higiene e Saúde Pública da Universidade de São Paulo, v. 7, n. 1, p. 127-131, 1953.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância Epidemiológica. Sistema de Informação de Agravos de Notificação – SINAN: normas e rotinas. Brasília: Ministério da Saúde, 2007.

_____. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Guia de Vigilância Epidemiológica: Brasília: Ministério da Saúde, 2009.

_____. Conselho Nacional de Secretários de Saúde. Sistema Único de Saúde: Coleção Para Entender a Gestão do SUS. Brasília: CONASS, 2011.

_____. Ministério da Agricultura, Pecuária e Abastecimento. Instrução Normativa nº 30, de 7 de agosto de 2013. Diário Oficial da União, 2013a.

_____. Ministério da Saúde. Portaria nº 1.378, de 9 de julho de 2013. Regulamenta as responsabilidades e define diretrizes para execução e financiamento das ações de Vigilância em Saúde pela União, Estados, Distrito Federal e Municípios, relativos ao Sistema Nacional de Vigilância em Saúde e Sistema Nacional de Vigilância Sanitária. Diário Oficial da União, 2013b.

_____. Ministério da Agricultura, Pecuária e Abastecimento. Instrução Normativa nº 50, de 24 de setembro de 2013. Diário Oficial da União, 2013c.

_____. Ministério da Saúde. Portaria nº 344, de 1º de fevereiro de 2017. Diário Oficial da União, 2017.

CHANG, K.; LEE, N. Y.; KO, W. C.; TSAI, J. J.; LIN, W. R.; CHEN, T. C.; LU, P. L.; CHEN, Y. H. Identification of factors for physicians to facilitate early differential diagnosis of scrub typhus, murine typhus, and Q fever from dengue fever in Taiwan. *Journal of Microbiology, Immunology and Infection*, v. 50, n. 1, p. 104-111, 2017.

CHMIELEWSKI, T.; TYLEWSKA-WIERZBANOWSKA, S. Q Fever at the Turn of the

Century. Polish Journal of Microbiology, v. 61, n. 2, p. 81-93, 2012.

CLEAVELAND, S.; SHARP, J.; ABELA-RIDDER, B.; ALLAN, K. J.; BUZA, J.; CRUMP, J. A.; DAVIS, A.; VILAS, V. J. R.; GLANVILLE, W. A.; KAZWALA, R. R.; KIBONA, T.; LANKESTER, F. J.; LUGELO, A.; MMBAGA, B. T.; RUBACH, M. P.; SWAI, E. S.; WALDMAN, L.; HAYDON, D.T.; HAMPSON, K.; HALLIDAY, J. E. B. One Health contributions towards more effective and equitable approaches to health in low- and middle-income countries. *Philosophical Transactions of the Royal Society B*, v. 372, p. 1-11, 2017.

COSTA, P. S. G.; BRIGATTE, M. E.; GRECO, D. B. Questing one brazilian query: reporting 16 cases of q fever from Minas Gerais, Brazil. *Revista do Instituto de Medicina Tropical de São Paulo*, v. 48, n. 1, p. 5-9, 2006.

DAMASCENO, I. A. M.; GUERRA, R. C. *Coxiella burnetii* e a febre Q no Brasil, uma questão de saúde pública. *Ciência e Saúde Coletiva*, v. 23, n. 12, p.4231-4239, 2018.

D'AMATO, F.; ROULI, L.; EDOUARD, S.; TYCZKA, J.; MILLION, M.; ROBERT, C.; NGUYEN, T. T.; RAOULT, D. The genome of *Coxiella burnetii* Z3055, a clone linked to the Netherlands Q fever outbreaks, provides evidence for the role of drift in the emergence of epidemic clones. *Comparative Immunology, Microbiology and Infectious Diseases*, v. 37, n. 5-6, p. 281-288, 2014.

DORES, M. T., FERREIRA, C. L. L. F. Queijo minas artesanal, tradição centenária: ameaças e desafios. *Revista Brasileira de Agropecuária Sustentável*, v. 2, n. 2, p. 26-34, 2012.

DUPONT, H. T.; THIRION, X.; RAOULT, D. Q fever serology: cutoff determination for microimmunofluorescence. *Clinical and Diagnostic Laboratory Immunology*, v. 1, n. 2, p. 189-196, 1994.

EASTWOOD, K.; GRAVES, S. R.; MASSEY, P. D.; BOSWARD, K.; BERG, D. V.; HUTCHINSON, P. Q fever: A rural disease with potential urban consequences.

Australian Journal of General Practice, v. 47, n. 3, p. 112-116, 2018.

ELDIN, C.; ANGELAKIS, E.; RENVOISÉ, A.; RAOULT, D. *Coxiella burnetii* DNA, But Not Viable Bacteria, in Dairy Products in France. The American Society of Tropical Medicine and Hygiene, v.88, n.4, p. 765-769, 2013.

ELDIN, C.; MÉLENOTTE, C.; MEDIANNIKOV, O.; GHIGO, E.; MILLION, M.; EDOUARD, S.; MEGE, J.; MAURIN, M.; RAOULT, D. From Q Fever to *Coxiella burnetii* Infection: a Paradigm Change. Clinical Microbiology Review, v. 30, n. 1, p. 115-190, 2017.

EPELBOIN, L.; NACHER, M.; MAHAMAT, A.; SANTI, V. P.; BERLIOZ-ARTHAUD, A.; ELDIN, C.; ABBOUD, P.; BRIOLANT, S.; MOSNIER, E.; GOMES, M. S. M.; VREDEN, S. G.; PIERRE-DEMAR, M.; LACERDA, M.; RAOULT, D.; LEMOS, E. R. S.; DJOSSOU, F. Q Fever in French Guiana: Tip of the Iceberg or Epidemiological Exception?. PLOS Neglected Tropical Diseases, v. 10, n. 5, p. 1-7, 2016.

FALAVIGNA, A.; CANABARRO, C. T.; MEDEIROS, G. S. Health System and Medical Education in Brazil: History, Principles, and Organization. World Neurosurgery, v. 80, n. 6, p. 723-727, 2013.

FOURNIER, P. E.; MARRIE, T. J.; RAOULT, D. Minireview Diagnosis of Q Fever. Journal of Clinical Microbiology, v. 36, n. 7, p. 1823-1834, 1998.

FRANGOULIDIS, D.; FISCHER, S. F. Q-Fieber. Deutsche Medizinische Wochenschrift, v. 140, n. 16, p. 1206-1208, 2015.

GALE, P.; KELLY, L.; MEARNNS, R.; DUGGAN, J.; SNARY, E. L. Q fever through consumption of unpasteurised milk and milk products – a risk profile and exposure assessment. Journal of Applied Microbiology, v. 118, p. 1083-1095, 2015.

GARRETT, B. C.; HART, J. The A to Z of Nuclear, Biological and Chemical Warfare (The A to Z Guide Series). United Kingdom: Scarecrow Press, 2009.

GIDDING, H. F.; WALLACE, C.; LAWRENCE, G. L.; MCINTYRE, P. B. Australia's national Q fever vaccination program. *Vaccine*, v. 27, n. 14, p. 2037-2041, 2009.

GIDDING, H. F.; PENG, C. Q.; GRAVES, S.; MASSEY, P. D.; NGUYEN, C.; STENOS, J.; QUINN, H. E.; MCINTYRE, P. B.; DURRHEIM, D. N.; WOOD, N. Q fever seroprevalence in Australia suggests one in twenty people have been exposed. *Epidemiology and Infection*, v. 148, n. e18, p. 1-5, 2020.

GOVERNO DO ESTADO DE MINAS GERAIS. [**Localização Geográfica**].

Disponível em: <<https://www.mg.gov.br/conteudo/conheca-minas/geografia/localizacao-geografica#>> Acesso em: 26 jun 2020.

GOZALAN, A.; ROLAIN, J. M.; ERTEK, M.; ANGELAKIS, E.; COPLU, N.; BASBULUT, E. A.; KORHASAN, B. B.; ESEN, B. Seroprevalence of Q fever in a district located in the West Black Sea region of Turkey. *European Journal of Clinical Microbiology and Infectious Diseases*, v. 29, n. 4, p. 465-469, 2010.

GÜRTLER, L.; BAUERFEIND, U.; BLÜMEL, J.; BURGER, R.; DROSTEN, C.; GRÖNER, A.; HEIDEN, M.; HILDEBRANDT, M.; JANSEN, B.; OFFERGELD, R.; PAULI, G.; SEITZ, R.; SCHLENKRICH, U.; SCHOTTSTEDT, V.; STROBEL, J.; WILLKOMMEN, H. *Coxiella burnetii* – Pathogenic Agent of Q (Query) Fever. *Transfusion Medicine and Hemotherapy*, v. 41, n. 1, p. 60-72, 2014.

GUZMAN, M. G.; HARRIS, E. Dengue. *The Lancet*, v. 385, n. 9966, p. 453-465, 2015.

HAMZIĆ, S.; BESLAGIĆ, E.; ZVIZDIĆ, S. Significance of Q fever serologic diagnosis in clinically suspect patients. *Annals of the New York Academy of Sciences*, v. 990, p. 365-368, 2003.

HECHEMY, K. E. History and prospects of *Coxiella burnetii* research. *Advances in Experimental Medicine and Biology*, v. 984, p. 1-11, 2012.

HEILMAN, J. M.; WOFF, J.; BEARDS, G. M.; BASDEN, B. J. Dengue fever: a

Wikipedia clinical review. *Open Medicine*, v. 8, n. 4, p. e105-e115, 2014.

HERREMANS, T.; HOGEMA, B. M.; NABUURS, M.; PEETERS, M.; WEGDAM-BLANS, M.; SCHNEEBERGER, P.; NIJHUIS, C.; NOTERMANS, D. W.; GALAMA, J.; HORREVORTS, A.; LOO, I. H.; VLAMINCKX, B.; ZAAIJER, H. L.; KOOPMANS, M. P.; BERKHOUT, H.; SOCOLOVSCHI, C.; RAOULT, D.; STENOS, J.; NICHOLSON, W.; BIJLMER, H. Comparison of the performance of IFA, CFA, and ELISA assays for the serodiagnosis of acute Q fever by quality assessment. *Diagnostic Microbiology and Infectious Disease*, v. 75, n 1, p. 16-21, 2013.

IBGE. [**Pesquisa da Pecuária Municipal - PPM / Tabelas - 2018**]. 2020a.

Disponível em: <<https://www.ibge.gov.br/estatisticas/economicas/agricultura-e-pecuaria/9107-producao-da-pecuaria-municipal.html?=&t=resultados>> Acesso em: 28 mai. 2020.

_____. [**Pesquisa da Pecuária Municipal - PPM / Conceitos e métodos - 2018**].

2020b. Disponível em: <<https://www.ibge.gov.br/estatisticas/economicas/agricultura-e-pecuaria/9107-producao-da-pecuaria-municipal.html?=&t=conceitos-e-metodos>> Acesso em: 28 mai. 2020.

_____. [**Cidades e Estados. Minas Gerais**]. 2020c. Disponível em:

<<https://www.ibge.gov.br/cidades-e-estados.html>> Acesso em: 15 fev. 2020.

JAFF, D.; WILSON, P. Q Fever: A Neglected Disease in the Middle East. *Journal of Health Systems*, v. 2, n. 2, p. 12-14, 2017.

JOHNSON, S. A. M.; KANEENE, J. B.; ASARE-DOMPREEH, K.; TASIAME, W.; MENSAH, I. G.; AFAKYE, K.; SIMPSON, S. V.; ADDO, K. Seroprevalence of Q fever in cattle, sheep and goats in the Volta region of Ghana. *Veterinary Medicine and Science*, v. 5, n. 3, p. 402-411, 2019.

JUNIOR, V. L. P.; NETO, J. C.; PENNA, G. O. The evolution of the federal funding policies for the public health surveillance component of Brazil's Unified Health System (SUS). *Ciência e Saúde Coletiva*, v. 19, n. 12, p.4841-4849, 2014.

KAMPSCHREUR, L. M.; OOSTERHEERT, J. J.; WEVER, P. C.; BLEEKER-ROVERS, C. P. Antibiotic Prophylaxis for High-Risk Patients With Acute Q Fever: No Definitive Answers Yet. *Clinical Infectious Diseases*, v. 58, n. 3, p. 446-447, 2014.

KANFER, E.; FARRAG, N.; PRICE, C.; MACDONALD, D.; COLEMAN, J.; BARRETT, A. J. Q fever following bone marrow transplantation. *Bone Marrow Transplantation*, v. 3, n. 2, p. 165-166, 1988.

KANTSØ, B.; SVENDSEN, C. B.; JØRGENSEN, C. S.; KROGFELT, K. A. Comparison of two commercially available ELISA antibody test kits for detection of human antibodies against *Coxiella burnetii*. *Scandinavian Journal of Infectious Diseases*, v. 44, n. 7, p. 489-494, 2012.

KERSH, G. J. Antimicrobial therapies for Q fever. *Expert Review of Anti-Infective Therapy*, v. 11, n. 11, p. 1207-1214, 2013.

KERSH, G. J.; PRIESTLEY, R.; MASSUNG, R. F. Stability of *Coxiella burnetii* in stored human blood. *Transfusion*, v. 53, n. 7, p. 1493-1496, 2013.

LAMAS, C. C.; ROZENTAL, T.; BÓIA, M. N.; FAVACHO, A. R. M.; KIRSTEN, A. H.; SILVA, A. P. M.; LEMOS, E. R. S. Seroprevalence of *Coxiella burnetii* antibodies in human immunodeficiency virus-positive patients in Jacarepaguá, Rio de Janeiro, Brazil. *Clinical Microbiology and Infection*, v. 15, n. 2, p. 140-141, 2009.

LAMAS, C. C.; RAMOS, R. G.; LOPES, G. Q.; SANTOS, M. S.; GOLEBIOVSKI, W. F.; WEKSLER, C.; FERRAIUOLI, G. I. D.; FOURNIER, P. E.; LEPIDI, H.; RAOULT, D. Bartonella and Coxiella infective endocarditis in Brazil: molecular evidence from excised valves from a cardiac surgery referral center in Rio de Janeiro, Brazil, 1998 to 2009. *International Journal of Infectious Diseases*, v. 17, n. 1, p. 65-66, 2013.

LANGE, M. M. A.; HUKKELHOVEN, C. W. P. M.; MUNSTER, J. M.; SCHNEEBERGER, P. M.; HOEK, W. V. Nationwide registry-based ecological analysis of Q fever incidence and pregnancy outcome during an outbreak in the Netherlands. *BMJ Open*, v. 5, n.4, p. 1-9, 2015.

LEMOS, E. R. S.; ROZENTAL, T.; MARES-GUIA, M. A.; ALMEIDA, D. N.; MOREIRA, N.; SILVA, R. G.; BARREIRA, J. D.; LAMAS, C. C.; FAVACHO, A. R.; DAMASCO, P. V. Q fever as a cause of fever of unknown origin and thrombocytosis: first molecular evidence of *Coxiella burnetii* in Brazil. *Vector-Borne and Zoonotic Diseases*, v. 11, n.1, p. 85-87, 2011.

LEMOS, E. R. S.; ROZENTAL, T.; SIQUEIRA, B. N.; JÚNIOR, A. A. P.; JOAQUIM, T. E.; SILVA, R. G.; LEITE, C. A.; ARANTES, A. A.; CUNHA, M. F.; BORGHI, D. P. Q Fever in Military Firefighters during Cadet Training in Brazil. *The American Journal of Tropical Medicine and Hygiene*, v. 99, n. 2, p. 303-305, 2018.

MALTEZOU, H. C.; RAOULT, D. Q fever in children. *The Lancet Infectious Diseases*, v. 2, n. 11, p. 686-691, 2002.

MANGOLD, K. A.; REYNOLDS, S. L. A review of dengue fever: a resurging tropical disease. *Pediatric Emergency Care*, v. 29, n. 5, p. 665-669, 2013.

MARES-GUIA, M. A. M. M.; ROZENTAL, T.; GUTERRES, A.; GOMES, R.; ALMEIDA, D. N.; MOREIRA, N. S.; BARREIRA, J. D.; FAVACHO, A. R.; SANTANA, A. L.; LEMOS, E. R. S. Molecular identification of the agent of Q fever – *Coxiella burnetii* – in domestic animals in State of Rio de Janeiro, Brazil. *Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical*, v. 47, n. 2, p. 231-234, 2014.

MARES-GUIA, M. A. M. M. Febre Q: pacientes suspeitos de dengue, animais domésticos, animais silvestres e artrópodes no Estado do Rio de Janeiro. 2015. Tese de Doutorado (Doutorado em Medicina Tropical, área de concentração: Diagnóstico, epidemiologia e controle de doenças infecciosas e parasitárias) - Instituto Oswaldo Cruz, Rio de Janeiro, 2015.

MARES-GUIA, M. A. M. M.; ROZENTAL, T.; GUTERRES, A.; FERREIRA, M. D. S.; BOTTICINI, R. D. G.; TERRA, A. K. C.; MARRASCHI, S.; BOCHNER, R.; LEMOS, E. R. S. Molecular Identification of Q Fever in Patients with a Suspected Diagnosis of Dengue in Brazil in 2013-2014. *The American Journal of Tropical Medicine and Hygiene*, v. 94, p. 1090-1094, 2016.

MARTELLI, C. M. T.; JUNIOR, J. B. S.; PARENTE, M. P. P. D.; ZARA, A. L. S. A.; OLIVEIRA, C. S.; BRAGA, C.; JUNIOR, F. G. P.; CORTES, F.; LOPEZ, J. G.; BAHIA, L. R.; MENDES, M. C. O.; ROSA, M. Q. M.; FILHA, N. T. S.; CONSTENLA, D.; SOUZA, W. V. Economic Impact of Dengue: Multicenter Study across Four Brazilian Regions. *PLOS Neglected Tropical Diseases*, v. 9, n. 9, p. 1-19, 2015.

MAURIN, M.; RAOULT, D. Q Fever. *Clinical Microbiology Review*, v. 12, n. 4, p. 518-553, 1999.

MAZEAU, P. C.; HANTZ, S.; EYRAUD, J.; DONADEL, L.; LACORRE, A.; ROGEZ, S.; AUBARD, Y.; GAUTHIER, T. Q fever and pregnancy: experience from the Limoges Regional University Hospital. *Archives of Gynecology and Obstetrics*, v. 294, n. 2, p. 233-238, 2016.

MEEKELENKAMP, J. C. E.; SCHNEEBERGER, P. M.; WEVER, P. C.; LEENDERS A. C. A. P. Comparison of ELISA and indirect immunofluorescent antibody assay detecting *Coxiella burnetii* IgM phase II for the diagnosis of acute Q fever. *European Journal of Clinical Microbiology and Infectious Diseases*, v.31, n. 6, p.1267-1270, 2012.

MILAZZO, A.; HALL, R.; STORM, P. A.; HARRIS, R. J.; WINSLOW, W.; MARMION, B. P. Sexually transmitted Q fever. *Clinical Infectious Diseases*, v. 33, n. 3, p. 399-402, 2001.

MILLION, M.; WALTER, G.; THUNY, F.; HABIB, G.; RAOULT, D. Evolution from acute Q fever to endocarditis is associated with underlying valvulopathy and age and can be prevented by prolonged antibiotic treatment. *Clinical Infectious Diseases*, v. 57, n. 6, p. 836-844, 2013.

MILLION, M.; RAOULT, D. Recent advances in the study of Q fever epidemiology, diagnosis and management. *Journal of Infection*, v. 71, n. 1, p. S2-S9, 2015.

MINAS GERAIS. Secretaria de Saúde. Transforma Minas - Programa de Gestão de Pessoas por Mérito e Competência. Minas Gerais, 2019. 16 p. Disponível em:

<https://www.mg.gov.br/sites/default/files/transforma_minas/arquivos/ses_final.pdf>

Acesso em: 03 fev. 2020.

MONTEKIO, V. B.; AQUINO, R. Sistema de salud de Brasil. *Salud Pública de México*, v. 53, n. 2, p. S120-S131, 2011.

MORI, M.; MERTENS, K.; CUTLER, S. J.; SANTOS, A. S. Critical Aspects for Detection of *Coxiella burnetii*. *Vector-Borne and Zoonotic Diseases*, v. 17, n. 1, p. 33-41, 2017.

MORI, M.; ROEST, H. Farming, Q fever and public health: agricultural practices and beyond. *Archives of Public Health*, v. 76, n. 2, p. 1-9, 2018.

NEARE, K.; JANSON, M.; HÜTT, P.; LASSEN, B.; VILTROP, A. *Coxiella burnetii* Antibody Prevalence and Risk Factors of Infection in the Human Population of Estonia. *Microorganisms*, v. 7, n.12, p.629, 2019.

NETTO, G. F.; VILLARDI, J. W. R.; MACHADO, J. M. H.; SOUZA, M. S.; BRITO, I. F.; SANTORUM, J. A.; OCKÉ-REIS, C. O.; FENNER, A. L. D. Vigilância em Saúde brasileira: reflexões e contribuição ao debate da 1ª Conferência Nacional de Vigilância em Saúde. *Ciência e Saúde Coletiva*, v. 22, n. 10, p. 3137-3148, 2017.

NJERU, J.; HENNING, K.; PLETZ, M. W.; HELLER, R.; NEUBAUER, H. Q fever is an old and neglected zoonotic disease in Kenya: a systematic review. *BMC Public Health*, v. 16, p. 1-8, 2016.

NUNES, A. A.; MARTINEZ, E. Z.; ANA, L. W.; PAZIN-FILHO, A.; COELHO, E. B.; MELLO, L. M. Testes diagnósticos no contexto da avaliação de tecnologias em saúde: abordagens, métodos e interpretação. *Medicina (Ribeirão Preto)*, v. 48, n. 1, p. 8-18, 2015.

OLIVEIRA, C. M.; CRUZ, M. M. Sistema de Vigilância em Saúde no Brasil: avanços e desafios. *Saúde em Debate*, v. 39, n. 104, p. 255-267, 2015.

OSORIO, S.; SARRIÁ, C.; GONZÁLEZ-RUANO, P.; CASAL, E. C.; GARCÍA, A. Nosocomial transmission of Q fever. *The Journal of Hospital Infection*, v. 54, n. 2, p. 162-163, 2003.

OYSTON, P. C. F.; DAVIES, C. Q fever: the neglected biothreat agent. *Journal of Medical Microbiology*, v. 60, p. 9-21, 2011.

PAIM, J.; TRAVASSOS, C.; ALMEIDA, C.; BAHIA, L.; MACINKO, J. The Brazilian health system: history, advances, and challenges. *The Lancet*, v. 377, n. 9779, p. 1778-1797, 2011.

PATINO, C. M.; FERREIRA, J. C. Entendendo os testes diagnósticos: parte 2. *Jornal Brasileiro de Pneumologia*, v. 43, n. 6, p. 408-408, 2017.

PIETROBON, L.; SILVA, C. M.; BATISTA, L. R. V.; CAETANO, J. C. Planos de assistência à saúde: interfaces entre o público e o privado no setor odontológico. *Ciência e Saúde Coletiva*, v. 13, n. 5, p. 1589-1599, 2008.

PORTER, S. R.; CZAPLICKI, G.; MAINIL, J.; HORII, Y.; MISAWA, N.; SAEGERMAN, C. Q fever in Japan: An update review. *Veterinary Microbiology*, v. 149, n. 3-4, p. 298-306, 2011.

POTASMAN, I.; RZOTKIEWICZ, S.; PICK, N.; KEYSARY, A. Outbreak of Q Fever Following a Safari Trip. *Clinical Infectious Diseases*, v. 30, n. 1, p. 214-215, 2000.

RAOULT, D.; STEIN, A. Q fever during pregnancy — a risk for women, fetuses, and obstetricians. *The New England Journal of Medicine*, v. 330, n. 5, p. 371, 1994.

RAOULT, D.; MARRIE, T. J.; MEGE, J. L. Natural history and pathophysiology of Q fever. *The Lancet Infectious Diseases*, v. 5, n. 4, p. 219-226, 2005.

RECKTENWALDT, M.; JUNGES, J. R. A organização e a prática da Vigilância em Saúde em municípios de pequeno porte. *Saúde e Sociedade*, v. 26, n. 2, p. 367-381, 2017.

RODOLAKIS, A. Q fever in dairy animals. *Annals of the New York Academy of Sciences*, v. 1166, p. 90-93, 2009.

RODRÍGUEZ-ALONSO, B.; ALMEIDA, H.; ALONSO-SARDÓN, M.; LÓPEZ-BERNUS, A.; PARDO-LLEDIAS, J.; VELASCO-TIRADO, V.; CARRANZA-RODRÍGUEZ, C.; PÉREZ-ARELLANO, J. L.; BELHASSEN-GARCÍA, M. Epidemiological scenario of Q fever hospitalized patients in the Spanish Health System: What's new. *International Journal of Infectious Diseases*, v. 90, p. 226-233, 2020.

ROZENTAL, T.; MASCARENHAS, L. F.; ROZENBAUM, R.; GOMES, R.; MATTOS, G. S.; MAGNO, C. C.; ALMEIDA, D. N.; ROSSI, M. I.; FAVACHO, A. R.; LEMOS, E. R. S. *Coxiella burnetii*, the agent of Q fever in Brazil: its hidden role in seronegative arthritis and the importance of molecular diagnosis based on the repetitive element IS1111 associated with the transposase gene. *Memórias do Instituto Oswaldo Cruz*, v. 107, n. 5, p. 695-697, 2012.

ROZENTAL, T.; FARIA, L. S.; FORNEAS, D.; GUTERRES, A.; RIBEIRO, J. B.; ARAÚJO, F. R.; LEMOS, E. R. S.; SILVA, M. R. First molecular detection of *Coxiella burnetii* in Brazilian artisanal cheese: a neglected food safety hazard in ready-to-eat raw-milk product. *The Brazilian Journal of Infectious Diseases*, v. 24, n. 3, p. 208-212, 2020.

SANTOS, S. M.; AMORIM, F.; FERREIRA, I. A.; COELHO, G. E.; ITRIA, A.; JUNIOR, J. B. S.; TOSCANO, C. M. Estimativa de custos diretos do Programa Municipal de Controle da Dengue de Goiânia-GO. *Epidemiologia e Serviços de Saúde*, v. 24, n. 4, p. 661-670, 2015.

SCHNEEBERGER, P. M.; HERMANS, M. H. A.; HANNEN, E. J.; SCHELLEKENS, J. J. A.; LEENDERS A. C. A. P.; WEVER, P. C. Real-Time PCR with Serum Samples Is Indispensable for Early Diagnosis of Acute Q Fever. *Clinical and Vaccine Immunology*, v.17, n.2, p. 286-290, 2010.

SCHNEEBERGER, P. M.; WINTENBERGER, C.; VAN DER HOEK, W.; STAHL, J. P.

Q fever in the Netherlands – 2007–2010: What we learned from the largest outbreak ever. *Médecine et Maladies Infectieuses*, v. 44, n. 8, p. 339-353, 2014.

SELLENS, E.; NORRIS, J. M.; DHAND, N. K.; HELLER, J.; HAYES, L.; GIDDING, H. F.; WILLABY, H.; WOOD, N.; BOSWARD, K. L. Q fever knowledge, attitudes and vaccination status of Australia's veterinary workforce in 2014. *PLOS One*, v. 11, n. 1, p. 1-18, 2016.

SELLENS, E.; BOSWARD, K. L.; NORRIS, J. M.; WOOD, N.; HELLER, J.; GRAVES, S.; GIDDING, H. F. *Coxiella burnetii* seroprevalence in unvaccinated veterinary workers in Australia: Evidence to support Q fever vaccination. *Zoonoses and Public Health*, v. 67, n. 1, p. 79-88, 2020.

SERION. [**SERION ELISA classic *Coxiella burnetii* IgA/IgG/IgM - Flyer *Coxiella burnetii* V6.19/01**]. Disponível em: <<https://www.serion-diagnostics.de/synceddata/02%20serion%20diagnostics/SERION%20ELISA%20classic/EN/Coxiella%20burnetii/Flyer/Flyer%20Coxiella%20burnetii%20EN%20V6.pdf>> Acesso em: 19 jul. 2020.

SESHADRI, R.; PAULSEN, I. T.; EISEN, J. A.; READ, T. D.; NELSON, K. E.; NELSON, W. C.; WARD, N. L.; TETTELIN, H.; DAVIDSEN, T. M.; BEANAN, M. J.; DEBOY, R. T.; DAUGHERTY, S. C.; BRINKAC, L. M.; MADUPU, R.; DODSON, R. J.; KHOURI, H. M.; LEE, K. H.; CARTY, H. A.; SCANLAN, D.; HEINZEN, R. A.; THOMPSON, H. A.; SAMUEL, J. E.; FRASER, C. M.; HEIDELBERG, J. F. Complete genome sequence of the Q-fever pathogen *Coxiella burnetii*. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, v. 100, n. 9, p. 5455-5460, 2003.

SHAPIRO, R. A.; SISKIND, V.; SCHOFIELD, F. D.; STALLMAN, N.; WORSWICK, D. A.; MARMION, B. P. A randomized, controlled, double-blind, cross-over, clinical trial of Q fever vaccine in selected Queensland abattoirs. *Epidemiology and Infection*, v. 104, n. 2, p. 267-273, 1990.

SICILIANO, R. F.; STRABELLI, T. M.; ZEIGLER, R.; RODRIGUES, C.; CASTELLI, J.

B.; GRINBERG, M.; COLOMBO, S.; SILVA, L. J.; NASCIMENTO, E. M. M.; SANTOS, F. C. P.; UIP, D. E. Infective Endocarditis due to *Bartonella* spp. and *Coxiella burnetii*. Experience at a Cardiology Hospital in São Paulo, Brazil. *Annals of the New York Academy of Sciences*, v. 1078, n. 1, p. 215-222, 2006.

SICILIANO, R. F.; RIBEIRO, H. B.; FURTADO, R. H. M.; CASTELLI, J. B.; SAMPAIO, R. O.; SANTOS, F. C. P.; COLOMBO, S.; GRINBERG, M.; STRABELLI, T. M. V. Endocardite por *Coxiella burnetii* (febre Q): doença rara ou pouco diagnosticada? Relato de caso. *Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical*, v. 41, n.4, p. 409-412, 2008.

SIMMONS, C. P.; FARRAR, J. J.; CHAU, N. V.; WILLS, B. Current Concepts Dengue. *The New England Journal of Medicine*, v. 366, n.15, p. 1423-1432, 2012.

SLOK, E. N. E.; DIJKSTRA, F.; VRIES, E.; RIETVELD, A.; WONG, A.; NOTERMANS, D. W.; STEENBERGEN, J. E. Estimation of acute and chronic Q fever incidence in children during a three-year outbreak in the Netherlands and a comparison with international literature. *BMC Research Notes*, v. 8, n. 456, p. 1-7, 2015.

SOUZA, E. A. R.; CASTRO, E. M. S.; OLIVEIRA, G. M. B.; AZEVEDO, S. S.; PEIXOTO, R. M.; LABRUNA, M. B.; HORTA, M. C. Serological diagnosis and risk factors for *Coxiella burnetii* in goats and sheep in a semi-arid region of Northeastern Brazil. *Brazilian Journal of Veterinary Parasitology*, v. 27, n. 4, p. 514-520, 2018.

TANG, K. F.; OOI, E. E. Diagnosis of dengue: an update. *Expert Review of Anti-infective Therapy*, v. 10, n. 8, p. 895-907, 2012.

TAPIA, T.; STENOS, J.; FLORES, R.; DUERY, O.; IGLESIAS, R.; OLIVARES, M. F.; GALLEGOS, D.; ROSAS, C.; WOOD, H.; ACEVEDO, J.; ARAYA, P.; GRAVES, S. R.; HORMAZABAL, J. C. Evidence of Q Fever and Rickettsial Disease in Chile. *Tropical Medicine and Infectious Disease*, v. 5, n. 2, p. 1-9, 2020.

TEICH, V.; ARINELLI, R.; FAHAM, L. *Aedes aegypti* e sociedade: o impacto econômico das arboviroses no Brasil. *Jornal Brasileiro de Economia da Saúde*, v. 9,

n. 3, p. 267-276, 2017.

TEIXEIRA, M. G.; COSTA, M. C. N.; CARMO, E. H.; OLIVEIRA, W. K.; PENNA, G. O. Vigilância em Saúde no SUS - construção, efeitos e perspectivas. *Ciência e Saúde Coletiva*, v. 23, n. 6, p. 1811-1818, 2018.

VRANAKIS, I.; KOKKINI, S.; YACHNAKIS, E.; TSELENTIS, Y.; CHOCHLAKIS, D.; PSAROULAKI, A. Q fever in Greece: Findings of a 13 years surveillance study. *Comparative Immunology, Microbiology and Infectious Diseases*, v. 69, p. 1-6, 2020.

WHITEHORN, J.; SIMMONS, C. P. The pathogenesis of dengue. *Vaccine*, v. 29, n. 42, p. 7221-7228, 2011.

WIELDERS, C. C. H.; KAMPSCHREUR, L. M.; SCHNEEBERGER, P. M.; JAGER, M. M.; HOEPELMAN, A. I. M.; LEENDERS, A. C. A. P.; HERMANS, M. H. A.; WEVER P. C. Early diagnosis and treatment of patients with symptomatic acute Q fever do not prohibit IgG antibody responses to *Coxiella burnetii*. *Clinical and Vaccine Immunology*, v. 19, n. 10, p. 1661-1666, 2012.

ANEXOS

Anexo I – Aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa (CEP).



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: PREVALÊNCIA E AVALIAÇÃO DE FATORES ASSOCIADOS A CASOS DE FEBRE Q ENTRE PACIENTES SUSPEITOS COM DENGUE: OS QUEIJOS ARTESANAIS COMO POSSÍVEIS FATORES DE RISCO

Pesquisador: IGOR ROSA MEURER

Área Temática:

Versão: 2

CAAE: 72535717.3.0000.5147

Instituição Proponente: Faculdade de Farmácia

Patrocinador Principal: Fundação Ezequiel Dias
FUNDAÇÃO DE AMPARO A PESQUISA DO ESTADO DE MINAS GERAIS

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 2.303.238

Apresentação do Projeto:

Apresentação do projeto está clara, detalhada de forma objetiva, descreve as bases científicas que justificam o estudo, estando de acordo com as atribuições definidas na Resolução CNS 466/12 de 2012, item III.

Objetivo da Pesquisa:

Os Objetivos da pesquisa estão claros bem delineados, apresenta clareza e compatibilidade com a proposta, tendo adequação da metodologia aos objetivos pretendido, de acordo com as atribuições definidas na Norma Operacional CNS 001 de 2013, Item 3.4.1 - 4.

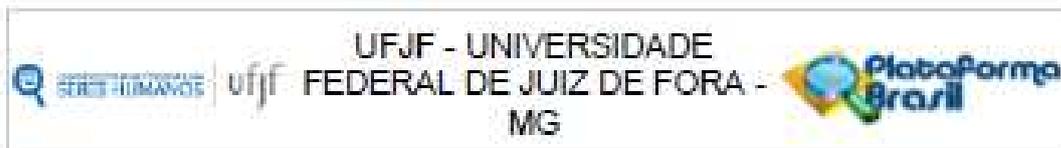
Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Riscos e benefícios descritos em conformidade com a natureza e propósitos da pesquisa. O risco que o projeto apresenta é caracterizado como risco mínimo e benefícios esperados estão adequadamente descritos. A avaliação dos Riscos e Benefícios está de acordo com as atribuições definidas na Resolução CNS 466/12 de 2012, Itens III; III.2 e V.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

O projeto está bem estruturado, delineado e fundamentado, sustenta os objetivos do estudo em sua metodologia de forma clara e objetiva, e se apresenta em consonância com os princípios

Endereço: JOSE LOURENÇO KILMER SN
Bairro: SÃO PEDRO CEP: 35.035-000
UF: MG Município: JUIZ DE FORA
Telefone: (32)3102-3788 Fax: (32)3102-3788 E-mail: cep_pesq@ufjf.edu.br



Contribuição do Pesquisador: 1.000,000

éticos norteadores da ética na pesquisa científica envolvendo seres humanos elencados na resolução 466/12 do CNS e com a Norma Operacional Nº 001/2013 CNS,

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

O protocolo de pesquisa está em configuração adequada, apresenta FOLHA DE ROSTO devidamente preenchida, com o título em português, identifica o patrocinador pela pesquisa, estando de acordo com as atribuições definidas na Norma Operacional CNS 001 de 2013 Item 3.3 letra a; e 3.4.1 Item 16. Apresenta o TERMO DE DISPENSA DO TCLE de acordo com a Resolução CNS 466 de 2012, Item: IV.8. O Pesquisador apresenta titulação e experiência compatível com o projeto de pesquisa, estando de acordo com as atribuições definidas no Manual Operacional para CPEs. Apresenta DECLARAÇÃO de infraestrutura e de concordância com a realização da pesquisa de acordo com as atribuições definidas na Norma Operacional CNS 001 de 2013 Item 3.3 letra h.

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Diante do exposto, o projeto está aprovado, pois está de acordo com os princípios éticos norteadores da ética em pesquisa estabelecido na Res. 466/12 CNS e com a Norma Operacional Nº 001/2013 CNS. Data prevista para o término da pesquisa: Abril de 2019.

Considerações Finais a critério do CEP:

Pesquisa CEP/UFJF, de acordo com as atribuições definidas na nas Resoluções. 466/12, 441/11 e com a Norma Operacional Nº 001/2013 CNS e a Portaria 2201/11 do CNS, manifesta-se pela **APROVAÇÃO** do protocolo de pesquisa proposto. Vale lembrar ao pesquisador responsável pelo projeto, o compromisso de envio ao CEP de relatórios parciais e/ou total de sua pesquisa informando o andamento da mesma, comunicando também eventos adversos e eventuais modificações no protocolo.

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_951755.pdf	12/09/2017 15:45:15		Aceito
Outros	Resposta_ao_Parecer_Consubstanciada_do_CEP.pdf	12/09/2017 15:41:31	IGOR ROSA MEURER	Aceito
Outros	Declaracao_de_Apolo_Marcio_Roberto_Silva.pdf	12/09/2017 15:23:27	IGOR ROSA MEURER	Aceito

Endereço: JOSÉ LOURENÇO KILMER S/N
 Bairro: SÃO PEDRO CEP: 38.036-900
 UF: MG Município: JUIZ DE FORA
 Telefone: (32) 3100-3788 Fax: (32) 3100-3788 E-mail: cep.proposico@ufjf.edu.br



Continuação do Parecer: 2.505.230

Declaração de Instituição e Infraestrutura	Declaracao_de_Infraestrutura_FIOCRUZ.pdf	12/09/2017 15:21:23	IGOR ROSA MEURER	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	Projeto_Modelo_Atualizado_pos_recomendacao.pdf	12/09/2017 15:20:28	IGOR ROSA MEURER	Aceito
TGLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	Dispensa_TGLE.pdf	31/07/2017 21:03:31	IGOR ROSA MEURER	Aceito
Outros	Termo_de_sigilo.pdf	31/07/2017 21:02:58	IGOR ROSA MEURER	Aceito
Outros	TERMO_DE_OUTORGA_CVZ_PPM0052615.pdf	31/07/2017 21:02:04	IGOR ROSA MEURER	Aceito
Outros	TERMO_DE_OUTORGA_CVZ_AP00274614.pdf	31/07/2017 21:01:48	IGOR ROSA MEURER	Aceito
Outros	Declaracao_de_Apoio_Funed.pdf	31/07/2017 20:59:56	IGOR ROSA MEURER	Aceito
Outros	Carta_de_Anuencia_Funed.pdf	31/07/2017 20:57:11	IGOR ROSA MEURER	Aceito
Declaração de Instituição e Infraestrutura	Declaracao_de_Infraestrutura_Funed.pdf	31/07/2017 20:56:36	IGOR ROSA MEURER	Aceito
Folha de Rosto	Folha_de_Rosto.pdf	31/07/2017 20:48:03	IGOR ROSA MEURER	Aceito

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

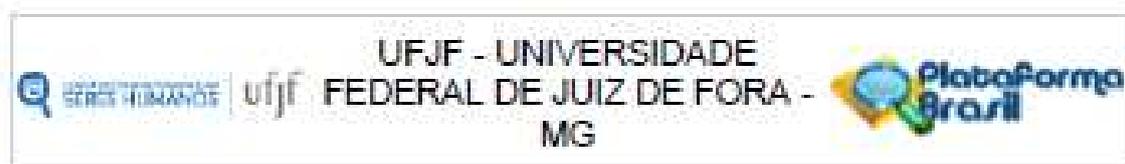
Não

JUIZ DE FORA, 28 de Setembro de 2017.

Assinado por:
Patrícia Aparecida Fontes Vieira
 (Coordenador)

Endereço: JOSE LOURENÇO KÉLMER S/N
 Bairro: SAO PEDRO CEP: 35.035-900
 UF: MG Município: JUIZ DE FORA
 Telefone: (35) 4100-3788 Fax: (35) 4100-3788 E-mail: dec.propenq@ufjf.edu.br

Anexo II – Aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa após envio de uma emenda ao projeto.



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DA EMENDA

Título da Pesquisa: PREVALÊNCIA E AVALIAÇÃO DE FATORES ASSOCIADOS A CASOS DE FEBRE Q ENTRE PACIENTES SUSPEITOS COM DENGUE: OS QUEIJOS ARTESANAIS COMO POSSÍVEIS FATORES DE RISCO

Pesquisador: IGOR ROSA MEURER

Área Temática:

Versão: 3

CAAE: 72535717.3.0000.5147

Instituição Proponente: Faculdade de Farmácia

Patrocinador Principal: Fundação Ezequiel Dias
FUNDAÇÃO DE AMPARO A PESQUISA DO ESTADO DE MINAS GERAIS

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 3.673.989

Apresentação do Projeto:

Apresentação do projeto está clara, detalhada de forma objetiva, descreve as bases científicas que justificam o estudo, estando de acordo com as atribuições definidas na Resolução CNS 466/12 de 2012, item III.

Objetivo da Pesquisa:

Os Objetivos da pesquisa estão claros bem delineados, apresenta clareza e compatibilidade com a proposta, tendo adequação da metodologia aos objetivos pretendido, de acordo com as atribuições definidas na Norma Operacional CNS 001 de 2013, item 3.4.1 - 4.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Riscos e benefícios descritos em conformidade com a natureza e propósitos da pesquisa. O risco que o projeto apresenta é caracterizado como risco mínimo e benefícios esperados estão adequadamente descritos. A avaliação dos Riscos e Benefícios está de acordo com as atribuições definidas na Resolução CNS 466/12 de 2012, itens III; III.2 e V.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

O projeto está bem estruturado, delineado e fundamentado, sustenta os objetivos do estudo em sua metodologia de forma clara e objetiva, e se apresenta em consonância com os princípios éticos norteadores da ética na pesquisa científica envolvendo seres humanos elencados na

Endereço: JOSÉ LOURENÇO KILMER SN
Bairro: SÃO PEDRO CEP: 36036-900
UF: MG Município: JUIZ DE FORA
Telefone: (021) 303-3789 Fax: (021) 303-3789 E-mail: cep.projeto@ufjf.edu.br



Continuação do Processo: 3.873.969

resolução 466/12 do CNS e com a Norma Operacional Nº 001/2013 CNS.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

O protocolo de pesquisa está em configuração adequada, apresenta FOLHA DE ROSTO devidamente preenchida com o título em português, identifica o patrocinador pela pesquisa, estando de acordo com as atribuições definidas na Norma Operacional CNS 001 de 2013 Item 3.3 letra a; e 3.4.1 Item 16. Apresenta o TERMO DE DISPENSA DO TCLE de acordo com a Resolução CNS 466 de 2012, Item: IV.8. O Pesquisador apresenta titulação e experiência compatível com o projeto de pesquisa, estando de acordo com as atribuições definidas no Manual Operacional para GPEs. Apresenta DECLARAÇÃO de infraestrutura e de concordância com a realização da pesquisa de acordo com as atribuições definidas na Norma Operacional CNS 001 de 2013 Item 3.3 letra h.

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

De acordo com justificativa para solicitação de emenda enviada pelo pesquisador no arquivo "Justificativas_alteracoes_projeto_emenda": 1) O diagnóstico molecular que inicialmente seria realizado pelo método de reação em cadeia da polimerase (PCR) foi substituído pelo método de reação em cadeia da polimerase em tempo real (qPCR) cujos resultados são visualizados em tempo real durante a amplificação da sequência de interesse, gerando resultados quantitativos com maior precisão, ou seja, é um método mais sensível.

2) Tamanho da amostra: Inicialmente estava proposto trabalharmos com aproximadamente 300 amostras, com a possibilidade desse número aumentar dependendo dos resultados e das amostras disponíveis, desta forma em busca de uma maior representatividade para o estudo dentro do Estado de Minas Gerais optamos por aumentar esse tamanho amostral para aproximadamente 450 amostras.

3) Uso de fontes secundárias de dados: A princípio pretendíamos usar apenas o prontuário dos pacientes (como previamente aprovado por este comitê), porém julgamos importante usar os dados demográficos dos mesmos durante investigação dos fatores associados a febre q nos pacientes positivos.

4) Extensão do cronograma: Devido a atrasos na entrega de alguns materiais que precisaram ser importados houve a necessidade de extensão do cronograma do projeto.

5) Inclusão de uma nova fonte de recursos financeiros: Essa pesquisa passou a contar com recursos financeiros da Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de Minas Gerais (FAPEMIG) a partir da aprovação do projeto "PREVALÊNCIA E AVALIAÇÃO DE FATORES ASSOCIADOS A CASOS DE FEBRE Q ENTRE PACIENTES SUSPEITOS DE DENGUE" no "EDITAL 007/2017 - PROGRAMA DE PESQUISA PARA O SUS - PPGUS", PROCESSO N. : COS- APQ-04335-17 com recursos aprovados de

Endereço: JOSE LOURENÇO KILMER S/N
 Bairro: SÃO PEDRO CEP: 36.036-900
 UF: MG Município: JUIZ DE FORA
 Telefone: (021) 302-3788 Fax: (021) 302-3788 E-mail: cep.projeto@ufjf.edu.br



Continuação do Parecer 1.671.686

aproximadamente R\$ 101.660,00. O termo de Outorga do respectivo projeto está em anexo. Diante do exposto, a emenda está aprovada. Data prevista para o término da pesquisa: 01/12/2020.

Considerações Finais a critério do CEP:

Diante do exposto, o Comitê de Ética em Pesquisa CEP/UFJF, de acordo com as atribuições definidas na Res. CNS 466/12 e com a Norma Operacional Nº001/2013 CNS, manifesta-se pela **APROVAÇÃO** a emenda ao protocolo de pesquisa proposto. Vale lembrar ao pesquisador responsável pelo projeto, o compromisso de envio ao CEP de relatórios parciais e/ou total de sua pesquisa informando o andamento da mesma, comunicando também eventos adversos e eventuais modificações no protocolo.

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_1431168_E1.pdf	24/09/2019 12:41:48		Aceito
Outros	Justificativas_ateracoes_projeto_emenda.pdf	24/09/2019 12:36:41	IGOR ROSA MEURER	Aceito
Outros	Termo_de_outorga_PPBUS_API20433517.pdf	24/09/2019 12:31:39	IGOR ROSA MEURER	Aceito
Outros	Emenda_Projeto_Modelo_Atualizado.pdf	24/09/2019 12:25:45	IGOR ROSA MEURER	Aceito
Outros	Resposta_ao_Parecer_Consubstanciado_do_CEP.pdf	12/09/2017 15:41:31	IGOR ROSA MEURER	Aceito
Outros	Declaracao_de_Apolo_Marcio_Roberto_Silva.pdf	12/09/2017 15:23:27	IGOR ROSA MEURER	Aceito
Declaração de Instituição e Infraestrutura	Declaracao_de_Infraestrutura_FIOCRUZ.pdf	12/09/2017 15:21:23	IGOR ROSA MEURER	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	Projeto_Modelo_Atualizado_pos_recomendacao.pdf	12/09/2017 15:20:28	IGOR ROSA MEURER	Aceito
TGLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	Dispensa_TGLE.pdf	31/07/2017 21:03:31	IGOR ROSA MEURER	Aceito
Outros	Termo_de_sigilo.pdf	31/07/2017 21:02:58	IGOR ROSA MEURER	Aceito
Outros	TERMO_DE_OUTORGA_CVZ_PPM005	31/07/2017	IGOR ROSA	Aceito

Endereço: JOSÉ LOURENÇO KILMER S/N
 Bairro: SÃO PEDRO CEP: 36.096-900
 UF: MG Município: JUIZ DE FORA
 Telefone: (35)2102-3788 Fax: (35)2102-3788 E-mail: cep.projeto@ufjf.edu.br



Continuação do Parecer 0.673.869

Outros	616.pdf	21/02/04	IGOR ROSA	Acelto
Outros	TERMO_DE_OUTORGA_CVZ_APO0274614.pdf	31/07/2017 21:01:48	IGOR ROSA MEURER	Acelto
Outros	Declaracao_de_Apoio_Funed.pdf	31/07/2017 20:59:56	IGOR ROSA MEURER	Acelto
Outros	Carta_de_Anuencia_Funed.pdf	31/07/2017 20:57:11	IGOR ROSA MEURER	Acelto
Declaração de Instituição e Infraestrutura	Declaracao_de_Infraestrutura_Funed.pdf	31/07/2017 20:55:36	IGOR ROSA MEURER	Acelto
Folha de Rosto	Folha_de_Rosto.pdf	31/07/2017 20:48:03	IGOR ROSA MEURER	Acelto

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

JUIZ DE FORA, 31 de Outubro de 2019

Assinado por:
Jubel Barreto
(Coordenador(a))

Endereço: JOSÉ LOURENÇO KELMER S/N
Bairro: SÃO PEDRO CEP: 36.036-000
UF: MG Município: JUIZ DE FORA
Telefone: (021)100-3788 Fax: (021)100-3788 E-mail: cep-procedo@ufjf.edu.br

Anexo III – Aprovação para financiamento do projeto via Fapemig (Chamada 07/2017 - Programa de Pesquisa para o SUS - PPSUS).



RESULTADO DE JULGAMENTO - PROPOSTAS APROVADAS PARA CONTRATAÇÃO

Chamada 07/2017 - Programa de Pesquisa para o SUS - PPSUS

ATENÇÃO

1 - Todas as instituições que tiverem propostas aprovadas deverão atualizar seu credenciamento na FAPEMIG até 10 dias corridos da publicação dos resultados, sob pena de desclassificação das propostas. A situação cadastral das instituições poderá ser verificada no endereço: <http://www.fapemig.br/cadastro/>

2 - Informamos que eventuais situações de inadimplência do coordenador com a FAPEMIG devem ser sanadas em até 15 dias após a publicação do resultado, sob pena de desclassificação da proposta. A verificação de inadimplência e sua regularização é de inteira responsabilidade do pesquisador. O coordenador deverá verificar a sua situação através do sistema Everest <http://everest.fapemig.br/index.php>

#	PROC.	COORDENADOR	TÍTULO	INSTITUIÇÃO	VALOR
1	APQ-03688-17	Flávio Vinícius Cruzeiro Martins	SISTEMAS INTELIGENTES APLICADOS A ROTINA E AO PLANEJAMENTO ESTRATÉGICO DO SAMU-BH	Centro Federal de Educação Tecnológica de MG	126.174,64
2	APQ-03701-17	Danielle Femeira Dias	Desenvolvimento de novos candidatos a fármacos anti-Leishmania, derivados de benzofenona: Estudos computacionais, síntese e avaliação farmacológica.	Universidade Federal de Alfenas	71.062,05
3	APQ-03720-17	Aline Cristine Souza Lopes	Avaliação da implantação e da efetividade de Programa de Alimentação Saudável na Atenção Primária à Saúde	Universidade Federal de Minas Gerais	84.138,47
4	APQ-03736-17	Larissa Helena Lobo Torres Pacheco	Avaliação do custo-efetividade do tratamento da dor oncológica com morfina/propirivacina epidural em pacientes com neoplasia gastrointestinal sob cuidados paliativos no SUS.	Universidade Federal de Alfenas	156.012,00
5	APQ-03740-17	Claudia Martins Carneiro	MONITORAMENTO DA QUALIDADE DOS EXAMES DE PAPANICOLAU NO ESTADO DE MINAS GERAIS	Universidade Federal de Ouro Preto	116.138,00
6	APQ-03744-17	Fabiola Mara Ribeiro	Caracterização da membrana para o tratamento das alterações neurológicas causadas pela infecção materna pelo vírus da Zika.	Universidade Federal de Minas Gerais	285.874,88
7	APQ-03779-17	Maria José Menezes Brito	Influência da prática profissional da equipe e de gestores no contexto da atenção primária nas condições de saúde da população negra	Universidade Federal de Minas Gerais	83.553,29
8	APQ-03787-17	Eliete Albano De Azevedo Guimarães	Sistema de informação do Programa Nacional de Imunização: implantação e efeitos de uma inovação tecnológica	Universidade Federal de São João Del-Rei	60.669,36
9	APQ-03808-17	Maria Teresa Bustamante Teixeira	DESIGUALDADE NO RASTREAMENTO DO CANCER DE MAMA E DO COLO DO UTERO NO ESTADO DE MINAS GERAIS E SUAS MICRORREGIÕES DE SAÚDE	Universidade Federal de Juiz de Fora	95.047,52
10	APQ-03823-17	Jorge William Leandro Nascimento	Otimização da terapia com Azatioprina em pacientes com Doença de Crohn: avaliação farmacogenética e monitorização terapêutica	Universidade Federal de Juiz de Fora	74.319,00
11	APQ-03843-17	Claudia Maria Filgueiras Penido	O caráter técnico-pedagógico do apoio matricial em Belo Horizonte-MG	Universidade Federal de Minas Gerais	23.009,80
12	APQ-03858-17	Miriam Teresa Paz Lopes	Estudo clínico Fase II da ação cicatrizante cutânea de fração proteolítica de <i>V. cuniculariensis</i> (ex - <i>C. candidamoris</i>) sobre úlceras de pé-diabético (ampliação de estudo prévio) e úlceras venosas.	Universidade Federal de Minas Gerais	374.726,08

#	PROC.	COORDENADOR	TÍTULO	INSTITUIÇÃO	VALOR
42	APQ-04327-17	Letícia Helena Januário	TECNOLOGIAS DE AUXÍLIO NA REANIMAÇÃO CARDIOPULMONAR PARA PROFISSIONAIS E SOCORRISTAS LEIGOS	Universidade Federal de São João Del-Rei	65.424,00
43	APQ-04335-17	José Otávio Do Amaral Corrêa	PREVALENCIA E AVALIAÇÃO DE FATORES ASSOCIADOS A CASOS DE FEBRE Q ENTRE PACIENTES SUSPEITOS DE DENGUE	Universidade Federal de Juiz de Fora	101.660,00
44	APQ-04344-17	Efêgênia Ferreira e Ferreira	Abuso físico infantil: Significados e atitudes de profissionais das equipes da Estratégia Saúde da Família de Belo Horizonte - um estudo qualitativo e de intervenção	Universidade Federal de Minas Gerais	88.194,88
45	APQ-04347-17	Frederico Duarte Garcia	Calixococ: Estudo pré-clínico em primatas e clínico de Fase I para avaliação da molécula UFMGV4N2 no tratamento da dependência de cocaína e crack através da opsonização de cocaína na corrente sanguínea utilizando a estimulação do sistema imunológico.	Universidade Federal de Minas Gerais	583.022,40
46	APQ-04354-17	Márcia Cristina Da Silva Faria	Avaliação da Exposição dos Garimpeiros de Gemas Na Região do Vale do Jequitinhonha Através de Parâmetros Toxicológicos	Universidade Federal dos Vales do Jequitinhonha e Mucuri	71.300,00
47	APQ-04358-17	Simone De Araújo Medina Mendonça	Gerenciamento da terapia medicamentosa na atenção primária à saúde: estudo educacional	Universidade Federal de Juiz de Fora	15.505,40
48	APQ-04373-17	Lásara Fabricia Rodrigues	Otimização da configuração e operação do sistema de atendimento médico emergencial em Ouro Preto	Universidade Federal de Ouro Preto	56.629,59
49	APQ-04380-17	Juarez Rocha Guimarães	Saúde Pública e Comunicação: Impasses do SUS a luz da formação democrática da opinião pública	Universidade Federal de Minas Gerais	73.836,20
					6.785.535,13

Belo Horizonte, 29 de novembro de 2017.